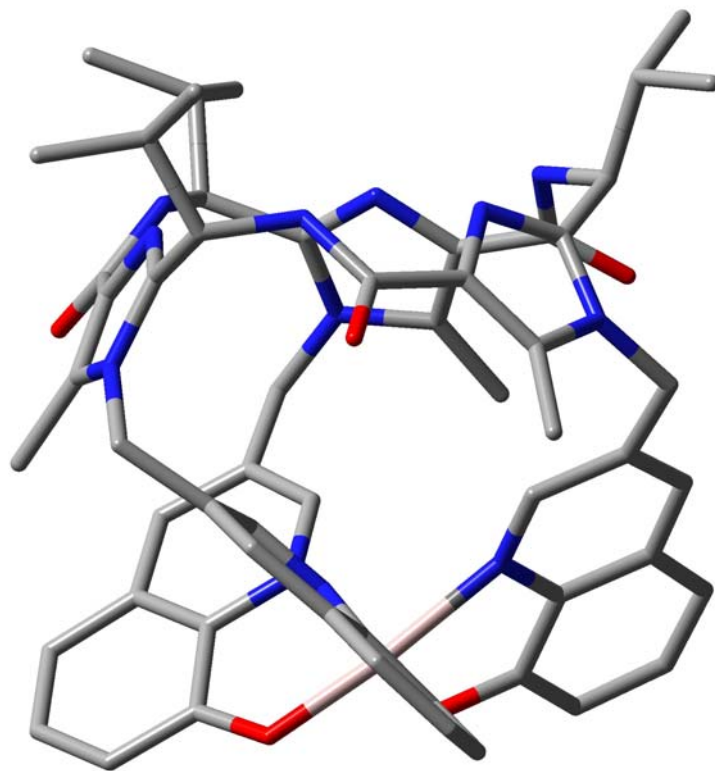


Prädeterminierung von Konfigurationen mittels peptidhaltiger Makrocyclen



Doktorarbeit

Eva Ziegler

Essen 2010

Prädeterminierung von Konfigurationen mittels peptidhaltiger Makrocyclen

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(*Dr. rer. nat.*)**

**im Fachbereich Chemie
der Universität Duisburg-Essen**

**vorgelegt von
Dipl. Chem. Eva Ziegler
aus Mainz**

Essen 2010

Prädeterminierung von Konfigurationen mittels peptidhaltiger Makrocyclen

Gutachter:	Prof. Dr. Gebhard Haberhauer Prof. Dr. Thomas Schrader
Prüfungsvorsitzender:	Prof. Dr. Torsten Schmidt
Tag der Disputation:	18. März 2010

Die vorliegende Arbeit wurde von Juni 2006 bis Januar 2010 im Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Gebhard Haberhauer angefertigt.

Ich erkläre hiermit des Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und mich dabei keiner anderen als der von mir bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Ich erkläre hiermit, dass ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt beziehungsweise die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderwertig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Essen, im Januar 2010

.....

Eva Ziegler

Publikationsliste

1. E. Ziegler, G. Haberhauer, „Controlling the Helicity of Hydroxyquinoline Metal Complexes Based on a Macrocyclic Peptide Scaffold”, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 90, 76.
2. M. Albrecht, O. Osetska, T. Abel, G. Haberhauer, E. Ziegler „An enantiomerically pure siderophore type ligand for the diastereoselective 1:1 complexation of lanthanide (III) ions“, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5.
3. Poster: ORCHEM 2008: 01.-03. September 2008, Weimar – E. Ziegler, G. Haberhauer, „Diastereoselective Synthesis of Octahedral Complexes“.

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

abs.	absolut
AcOH	Essigsäure
Ar	Aromat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
CD	Circulardichroismus
DCM	Methylenchlorid
DEPT	<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DPPA	Diphenylazidophosphat
EE	Essigsäureethylester
ESI	Elektronensprayionisation
FAB	<i>fast tom bombardement</i>
FDPP	Pentafluorphenyldiphenylphosphinat
Fp	Schmelzpunkt
HR	<i>high-resolution</i> (hochaufgelöst)
IR	Infrarot
K _a	Bindungskonstante
M	Molekül (bei Massenspektrometrie) molar (bei Bindungskonstanten) Metallion (bei Komplexen)
mmu	<i>milli mass unit</i>
MS	Massenspektrometrie
NBA	Nitrobenzylalkohol
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
PE	n-Hexan
Ph	Phenylgruppe
ppm	<i>parts per million</i>
PyBOP	[(1 <i>H</i> -Benzotriazol-yl)oxy]tripyrrolidinphosphoniumhexafluorphosphinat
Py	Pyrrol
R _f	<i>ratio of front</i> (relative Laufhöhe)
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
UV/Vis	Absorptionsspektroskopie
Z	Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
1.1	Zusammenfassung	3
1.2	Summary	8
2	Einleitung und Problemstellung	13
2.1	Einleitung	13
2.1.1	Marine Cyclopeptide	13
2.1.2	Prädeterminierung von Konfigurationen bei Metallkomplexen	21
2.1.3	Chirale Erkennung im Rahmen der Supramolekularen Chemie	29
2.1.4	Anionenerkennung im Rahmen der Supramolekularen Chemie	33
2.2	Problemstellung	36
3	Experimenteller Teil	46
3.1	Synthese der Plattformen 3 und 38	46
3.1.1	Synthese der Plattform 3	46
3.1.2	Synthese der Plattform 38	52
3.2	Darstellung der modifizierten Plattformen	57
3.3	Diastereoselektive Darstellung oktaedrischer Metallkomplexe	67
3.3.1	Allgemeine Vorbemerkungen	67
3.3.2	Theoretische Grundlagen des Circular dichroismus	69
3.3.3	Mathematische Herleitung der rechnerischen Bestimmung der Komplexbildungskonstante K_a und der Job-Plot-Diagramme	70
3.3.4	Untersuchung der diastereoselektiv gebildeten, oktaedrischen Metallkomplexe modifizierter C_3 -symmetrischer Imidazolplattformen	74
3.4	Untersuchung der Eigenschaften modifizierter C_3 -symmetrischer Imidazolplattformen als Rezeptoren zur chiralen Erkennung	93
3.5	Darstellung C_2 -symmetrischer Imidazol- und Thiazolklammern	102

3.6	Untersuchung der C₂-symmetrischen Klammer 46 im Rahmen der Anionenerkennung	122
3.7	Darstellung und Untersuchung der überbrückten Klammer 57	127
4	Präparativer Teil	134
4.1	Allgemeine Vorbemerkungen	134
4.2	Synthese der Plattform 3	137
4.3	Synthese der Plattform 38	151
4.4	Synthese der modifizierten Plattformen	178
4.4.1	Plattform 36	178
4.4.2	Plattform 45	192
4.4.3	Plattform 82	199
4.4.4	Plattform 34	202
4.5	Synthese der Klammern	207
4.5.1	Klammer 55	207
4.5.2	Klammer 56	227
4.5.3	Klammer 54	235
4.5.4	Klammer 51	245
4.5.5	Klammer 46	261
4.5.6	Klammer 47	274
4.5.7	Klammer 49	291
4.5.8	Klammer 93	303
4.6	Synthese des Quartärphenylsystems 57	312
4.7	¹H-NMR-Titrationen	320
4.7.1	Plattform 44	320
4.7.2	Klammer 46	326
5	Literatur	331

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Während der vergangenen 30 Jahre konnten verschiedene cyclische Pseudohepta-peptide marinen Ursprungs isoliert werden, die unterschiedliche Heterocyclen wie Oxazole oder Thiazole als Bausteine enthalten. In den vergangenen Jahren wurden im Arbeitskreis Haberhauer mehrere Konzepte zur Übertragung von Chiralität auf unterschiedliche Systeme wie zum Beispiel Metallkomplexe entwickelt. Cyclische Pseudohepta-peptide sind für die Prädeterminierung von Chiralität oder Konfigurationen aufgrund ihres starren Grundgerüsts und ihrer chiralen Substituenten sehr gut geeignet. In der vorliegenden Arbeit sind diese Konzepte erweitert und auf ihre allgemeine Anwendbarkeit hin untersucht worden.

Im ersten Teil dieser Arbeit konnten diastereoselektive Metallkomplexe erfolgreich dargestellt werden. Die in Abbildung 1.1 dargestellten Westiellamid-Analoga **34** und **36** sind zur Verwendung als sechszählige chirale Liganden synthetisiert worden. Sie besitzen ein imidazolhaltiges C_3 -symmetrisches Grundgerüst mit chiralen Valineinheiten. Die Imidazole sind an den Stickstoffatomen durch achirale Seitenarme substituiert. Diese Seitenarme sind aufgrund der chiralen Informationen des Grundgerüsts präorganisiert. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden synthetisierten Liganden sowie der bereits im Arbeitskreis Haberhauer dargestellte Ligand **35** (Abbildung 1.1) in der Lage sind, mit unterschiedlichen Metallkationen diastereoselektiv oktaedrische Metallkomplexe zu bilden. Der Nachweis erfolgte für **34** und **35** mittels CD- und UV/Vis-Spektroskopie sowie massenspektrometrisch. Es bildet sich, unabhängig vom Zentralteilchen, bei beiden Liganden ausschließlich das Λ -Isomer. Auch Ligand **36** ist in der Lage, mit verschiedenen Metallen diastereoselektiv oktaedrische Komplexe zu bilden. Der Nachweis der diastereoselektiven Bildung erfolgte mittels CD- und UV/Vis-Spektroskopie. In Lösung lag, unabhängig von den eingesetzten Metallen, ausschließlich das Λ -Isomer vor. Dieses experimentelle Ergebnis konnte durch die von G. Haberhauer durchgeführten Berechnungen der optimierten Molekülstrukturen und Energien für beide Diastereomere des Al^{3+} -Komplexes bestätigt werden. Auch die berechneten CD-Spektren stehen mit diesen Ergebnissen in Einklang. Aus den durchgeführten UV/Vis-Titrationen konnten Bildungskonstanten

für Komplexe mit Ga^{3+} ($K_a = 1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$), Al^{3+} ($K_a = 7.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) und La^{3+} -Ionen ($K_a = 2.3 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) ermittelt werden. Das Vorliegen von 1:1-Komplexen wurde durch die Aufnahme von Job-Plot-Titrations bestätigt.

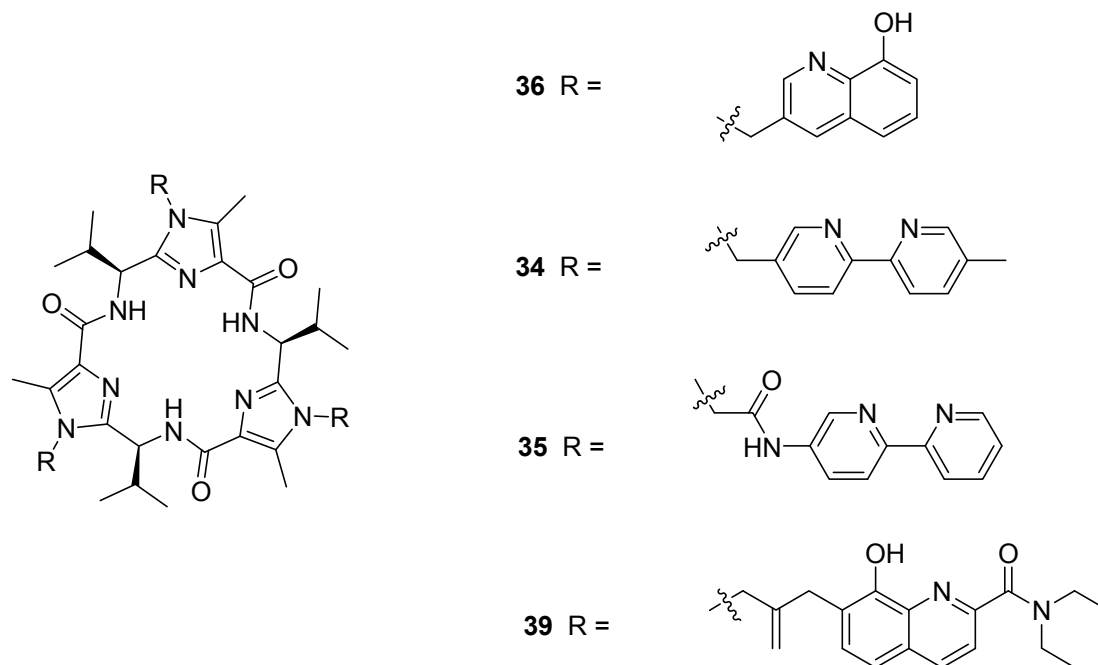


Abbildung 1.1: Zur diastereoselektiven Darstellung von Metallkomplexen verwendete Liganden auf Pseudoheptapeptidbasis.

Auch die diastereoselektive Darstellung höher koordinierter Metallkomplexe konnte erfolgreich durchgeführt werden. In einer Kooperation mit dem Arbeitskreis Albrecht der RWTH Aachen konnte Ligand **39** (Abbildung 1.1) dargestellt werden. Der verwendete Hydroxychinolinseitenarm ist in der Lage, durch Lanthanoid-Kationen dreifach gebunden zu werden. Das Zentralteilchen ist hierbei neunfach oder zehnfach bei der zusätzlichen Komplexierung eines Lösungsmittelmoleküls koordiniert. Die Bildung von chiralen Metallkomplexen wurde erneut mittels CD- und UV/Vis-Spektroskopie nachgewiesen. Für die beobachteten 1:1-Komplexe konnten Bindungskonstanten für La^{3+} ($K_a = 8.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) und Eu^{3+} ($K_a = 7.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) berechnet werden. Durch die Aufnahme von Job-Plot-Titrations wurde das Vorliegen von 1:1-Komplexen bestätigt. Unabhängig vom eingesetzten Metall bildete sich ausschließlich das Λ^2 -Isomer. Dieser Sachverhalt konnten von G. Haberhauer mittels *ab initio*-Rechnungen bestätigt werden. Bei der Zugabe von Al^{3+} , Ga^{3+} und Fe^{3+} konnten Komplexe mit variabler Stöchiometrie beobachtet werden. Mitarbeitern

des Arbeitskreises Albrecht ist es gelungen, die Existenz des La^{3+} -Komplexes massenspektrometrisch zu belegen. Zudem konnte der Komplex als roter Feststoff erhalten werden und eine Elementaranalyse erfolgreich durchgeführt werden. Somit ist es erstmals gelungen, höher koordinierte Metallkomplexe diastereoselektiv darzustellen.

C_3 -Symmetrische Imidazolplattformen sind in der Lage, als Rezeptor zur Diskriminierung chiraler Ammoniumsalze zu dienen. Unter anderem wurde eine Imidazolplattform mit Chinolinseitenarmen erfolgreich von M. Schnopp aus dem Arbeitskreis Haberhauer untersucht. Zur Modellierung neuer Rezeptoren wurde diese Plattform als Grundgerüst verwendet und modifiziert. Durch die Einführung unterschiedlicher Reste in Position 8 des Chinolinseitenarms konnten die in Abbildung 1.2 gezeigten Plattformen erfolgreich synthetisiert werden. Im Anschluss sollten beide Moleküle auf ihre Eigenschaften als Rezeptor zur chiralen Erkennung hin getestet werden.

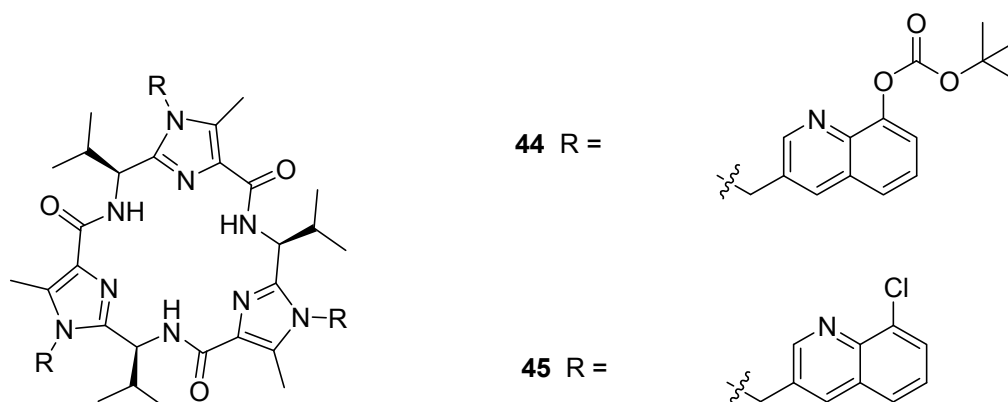


Abbildung 1.2: Dargestellte C_3 -symmetrische Rezeptoren.

Es konnte gezeigt werden, dass **44** gute Rezeptoreigenschaften zur Diskriminierung von chiralen, primären Ammoniumsalzen aufweist. Durch die Aufnahme von ^1H -NMR-Titrations in deuteriertem Chloroform konnten Bindungskonstanten von bis 20000 M^{-1} [(*R*)-**NEA**] ermittelt werden. Dabei ergaben sich Selektivitätsfaktoren von 2.7 – 3.7 für **AH**, **BEA** und **NEA**. Ein mit 6.3 fast doppelt so großer Selektivitätsfaktor konnte für **PEA** zugunsten des *S*-Isomers ermittelt werden. Besonders hohe Selektivitäten sind bei der Zugabe von (*R*)- beziehungsweise (*S*)-**PAM** als Gast zu beobachten. Es konnte mit (*R*)-**PAM** als Gast zwar nur eine relativ geringe Bindungskonstante von $K_a = 2669 \text{ M}^{-1}$ bestimmt werden. Allerdings wurde bei der Zugabe von

(S)-**PAM** keine Verschiebung des beobachteten Protonensignals verzeichnet. Das Ammoniumion wurde folglich nicht gebunden. Es ist somit gelungen, einen Rezeptor zu synthetisieren, der in der Lage ist, von **PAM** selektiv nur ein Enantiomer zu binden. Für Rezeptor **45** konnten keine entsprechenden Selektivitäten und Bindungskonstanten gefunden werden.

C_2 -symmetrische Klammern sind in der Lage, als Rezeptoren für Anionen zu fungieren. Durch die gezielte Variation der bereits von M. Schnopp vermessenen Systeme ist es gelungen, einen Rezeptor (**46**) mit teilweise vorhersagbaren Eigenschaften zu modellieren (Abbildung 1.3).

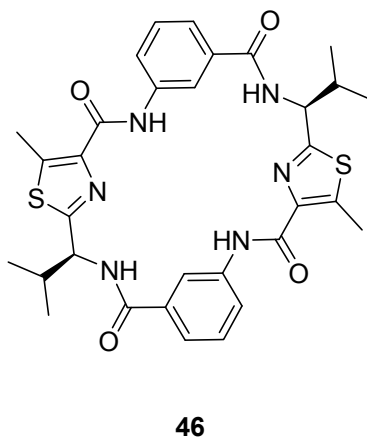


Abbildung 1.3: Dargestellter und untersuchter C_2 -symmetrischer Rezeptor **46** zur selektiven Erkennung von Anionen.

Bei der Durchführung von ^1H -NMR-Titrationsen in deuteriertem DMSO konnte ein Selektivitätsfaktor von 1.8 zwischen den beiden am stärksten gebundenen Anionen Acetat ($K_a = 9478 \text{ M}^{-1}$) und Dihydrogenphosphat ($K_a = 5385 \text{ M}^{-1}$) gefunden werden. Im Vergleich zu den im Vorfeld untersuchten Systemen ändert sich das am stärksten gebundene Anion: Acetat wird von **46** stärker gebunden als Dihydrogenphosphat. Im Gegensatz zu den von M. Schnopp vermessenen Rezeptoren ist **46** in der Lage, Hydrogensulfat-Anionen zu binden. Hierbei konnte eine relativ hohe Bindungskonstante von $K_a = 3073 \text{ M}^{-1}$ ermittelt werden.

Desweiteren konnten im Rahmen dieser Arbeit zwei neue, C_2 -symmetrische Klammern erfolgreich synthetisiert werden (Abbildung 1.4). Auf die Untersuchung

ihrer Rezeptoreigenschaften musste allerdings aufgrund schlechter Ausbeuten (**50**) beziehungsweise aufgrund der Instabilität der Endverbindung (**48**) verzichtet werden.

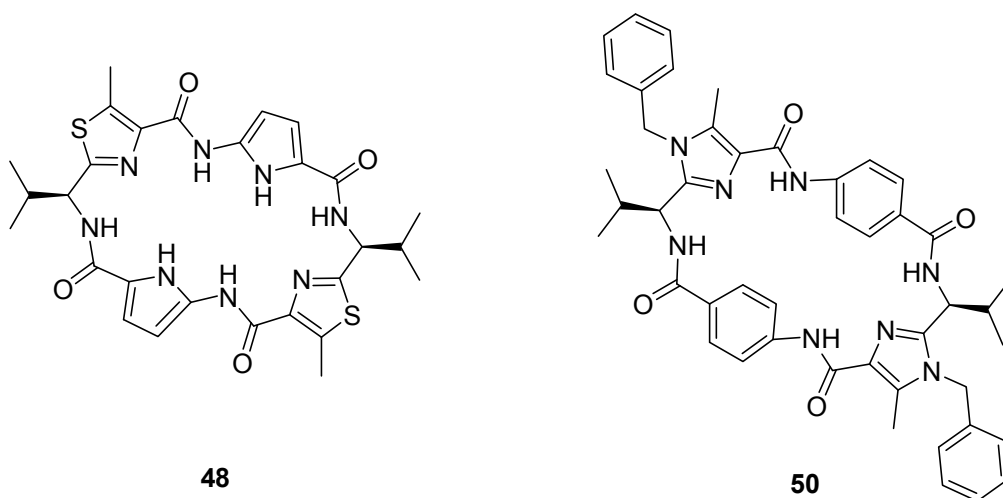


Abbildung 1.4: Synthetisierte C₂-symmetrische Klammern.

Abschließend ist es gelungen, einen Quartärphenylbaustein (**52**) zu synthetisieren und diesen über eine chirale C₂-symmetrische Imidazol-Valin-Klammer zu spannen (**57**, Abbildung 1.5). Es sollte überprüft werden, ob eine chirale Klammer in der Lage ist, nicht nur eine, sondern mehrere chirale Informationen gleichzeitig auf ein System, hier das Quartärphenylsystem, zu übertragen. Die Untersuchung der Konfigurationen zwischen den einzelnen Phenylringen ergab allerdings kein eindeutiges Ergebnis. Die Konfigurationen konnten durch die Aufnahme von CD- und UV/Vis-Spektren sowie durch die Aufnahme von 2D-NMR-Spektren nicht eindeutig bestimmt werden.

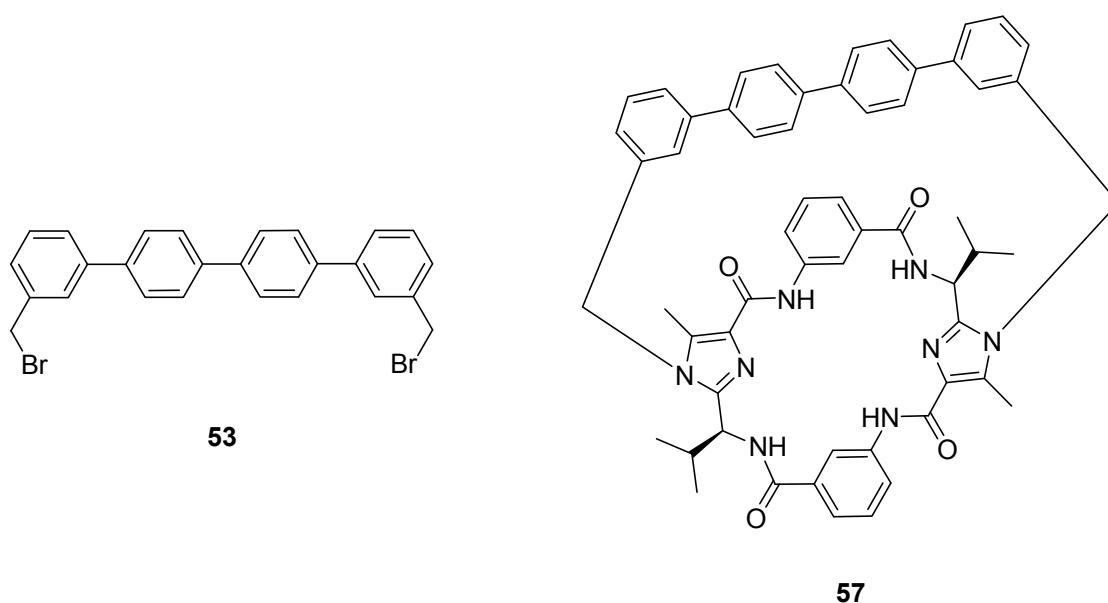


Abbildung 1.5: Quartärphenylbaustein **53** und C_2 -symmetrisches Quartärphenylsystem **57**.

1.2 Summary

During the last 30 years a lot of different cyclic pseudopeptides with different heterocycles like thiazoles or oxazoles have been isolated. These molecules have been based on marine organisms. Such cyclic peptides can be used for predetermination of chirality or configurations due to their rigid chiral backbones and their achiral side chains. During the last few years members of the group of G. Haberhauer have developed several concepts for transferring chirality to different systems. In this work these concepts have been extended and their general applicability was analysed.

At first, diastereoselective metal complexes were synthesized successfully. Platform **36** and **34** are based on Westiellamid and can be used as chiral ligands (figure 1.1). Their C_3 symmetric backbone possesses chiral Valine units and imidazoles, which are substituted by achiral side chains. These side chains are preorganized caused by the chiral informations of the scaffold. Platform **34** and ligand **35**, which have already been synthesized in our group, are able to form diastereoselective octahedral complexes with different metal ions. These results were detected by

CD and UV/Vis spectroscopy and by mass spectroscopy. Only the Λ -isomers could be observed.

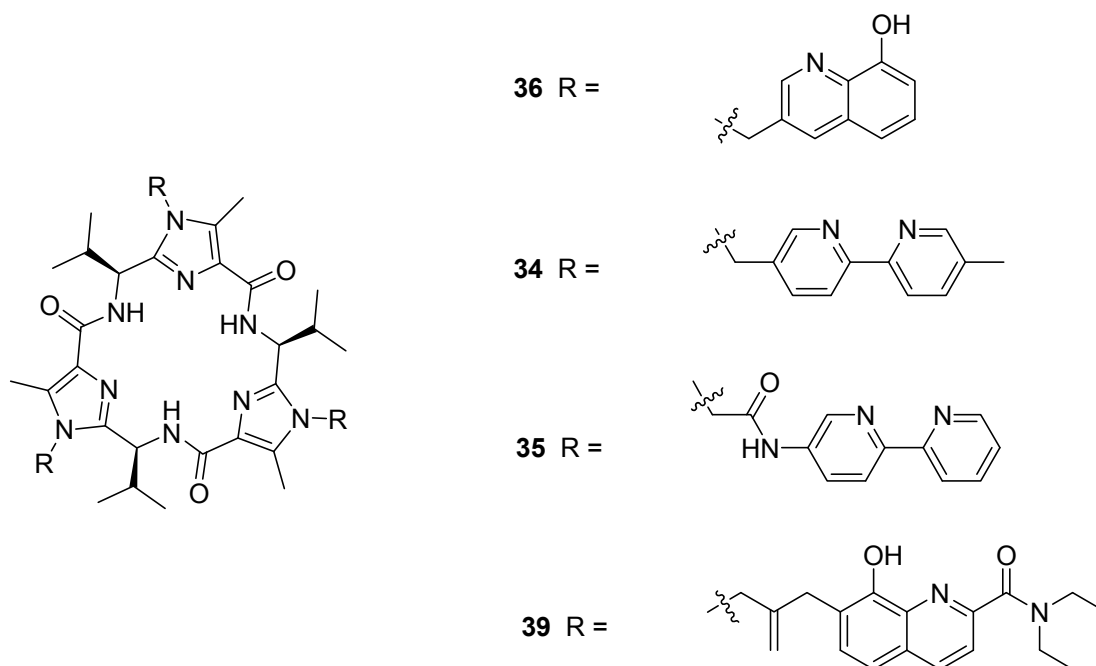


Figure 1.1: Ligands for the design of diastereoselective metal complexes.

Ligand **36** is able to form diastereoselective octahedral complexes, too (figure 1.1). By using CD and UV/Vis spectroscopy the Λ -isomers could be detected exclusively independent to any metal ion. These experimental conclusions were affirmed by calculations of optimized molecular structures, energies and CD spectra by G. Haberhauer. Binding constants were determined for Ga^{3+} ($K_a = 1.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$), Al^{3+} ($K_a = 7.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) and La^{3+} ($K_a = 2.3 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) from the UV/Vis spectra. Job Plot titration has proved the existence of 1:1 complexes.

The successful synthesis of higher coordinated complexes was realized in cooperation with the group of Albrecht from the RWTH Aachen. By using a hydroxyquinoline side chain, which is able to coordinate La^{3+} , ligand **39**, was formed. After proving the existence of 1:1 complexes by Job Plot titration binding constants were calculated for La^{3+} ($K_a = 8.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) and Eu^{3+} ($K_a = 7.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$) from the ^1H NMR spectra. Only the Λ -isomers were observed. The experimental data were verified by *ab initio* calculations of molecular structures, energies and CD spectra by Haberhauer. For the addition of Al^{3+} , Ga^{3+} und Fe^{3+} complexes various stoichiometry were detected

from UV/Vis data sets. M. Albrecht *et al.* were able to proof the existence of the La^{3+} complex in solution by mass spectroscopy. They were also able to isolate the complex as a red solid. Therefore we have achieved the ability to form diastereo-selectively higher coordinated complexes with a supramolecular backbone.

C_3 symmetric imidazole scaffolds are good receptor molecules for discrimination chiral ammonium salts. M. Schnopp analyzed a receptor that was attached to quinoline side chains. To create new receptors this scaffold was modified by installing different functional group in position 8 of the quinoline. Platform **44** and **45** were synthesized successfully (figure 1.2).

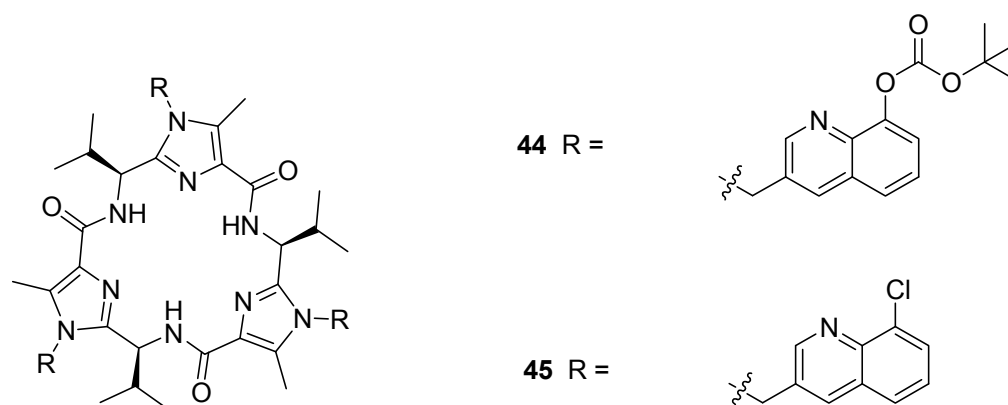
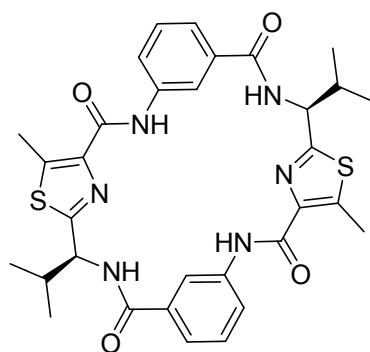


Figure 1.2: Synthesized C_3 symmetric receptors **44** and **45**.

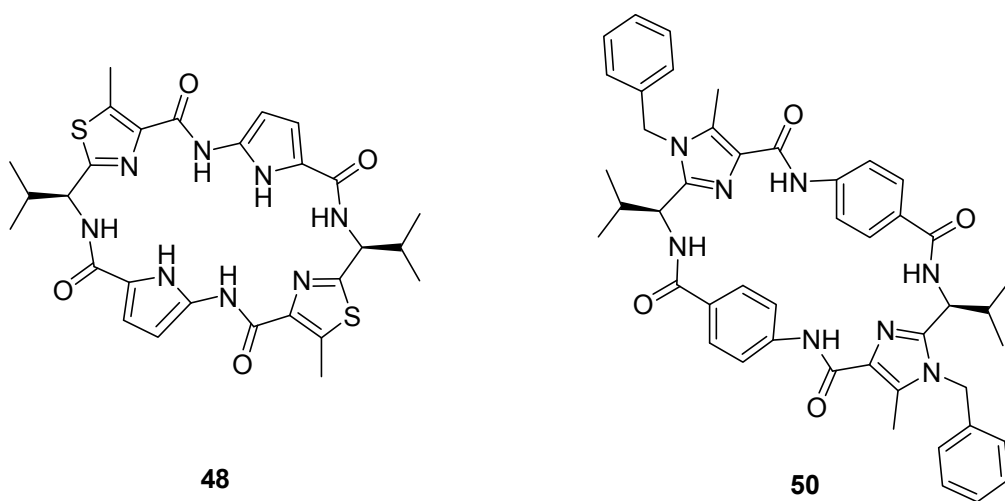
Good binding properties of receptor **44** could be proved by ^1H -NMR-titrations in deuterated chloroform. Binding constants were calculated up to a value of $K_a = 20000 \text{ M}^{-1}$ ((*R*)-**NEA**). Selectivity factors of 2.7 – 3.7 were calculated for **AH**, **BEA** and **NEA**. The detected selectivity factor of 6.3 for **PEA** was much higher. Special receptor properties were established by addition of (*R*)- and (*S*)-**PAM** as guests. The calculated binding constant for (*R*)-**PAM** is quite low ($K_a = 2669 \text{ M}^{-1}$). Contradictively (*S*)-**PAM** was not bound. Therefore, we were able to create a receptor which selectively binds only one enantiomer of **PAM**. For **44** no adequate binding constants and selectivities could be found.

C_2 symmetric pseudopeptides are good receptors for anion recognition. By specific variations of the well-known receptors of M. Schnopp we have created a new receptor (**46**) with particular predictable qualities (figure 1.3).

**46****Figure 1.3:** Synthesized and analyzed C_2 symmetric receptor **46** for anion recognition.

Binding constants for all analyzed anions were calculated from ^1H NMR titrations in deuterated DMSO. For the most-binding anions acetate ($K_a = 9478 \text{ M}^{-1}$) and dihydrogenphosphate ($K_a = 5385 \text{ M}^{-1}$), a selectivity factor of 1.8 was found whereas, instead of the measuring of M. Schopp, acetate was bound stronger. The new receptor **46** was able to bind hydrogensulphate much better than the well-known receptors of M. Schnopp ($K_a = 3073 \text{ M}^{-1}$).

Furthermore C_2 symmetric scaffolds were synthesized successfully (figure 1.4). The study of their receptor properties was impossible due to the low yield (**50**) and due to the instability of the product respectively (**48**).

**48****50****Figure 1.4:** Synthesized C_2 -symmetric scaffolds **48** and **50**.

Finally a novel system of four phenyl rings (**53**) was synthesized (figure 1.5). A well-known C_2 symmetric imidazole scaffold was bridged by this molecule to create system **57**. The ambition to synthesize this molecule was to explore the ability of C_2 symmetric scaffolds to transfer more than one chiral information concurrently. Analysis of the individual configurations of the system did not allow a definite conclusion. Configurations could not be defined from the CD-, UV/Vis and 2D NMR spectra.

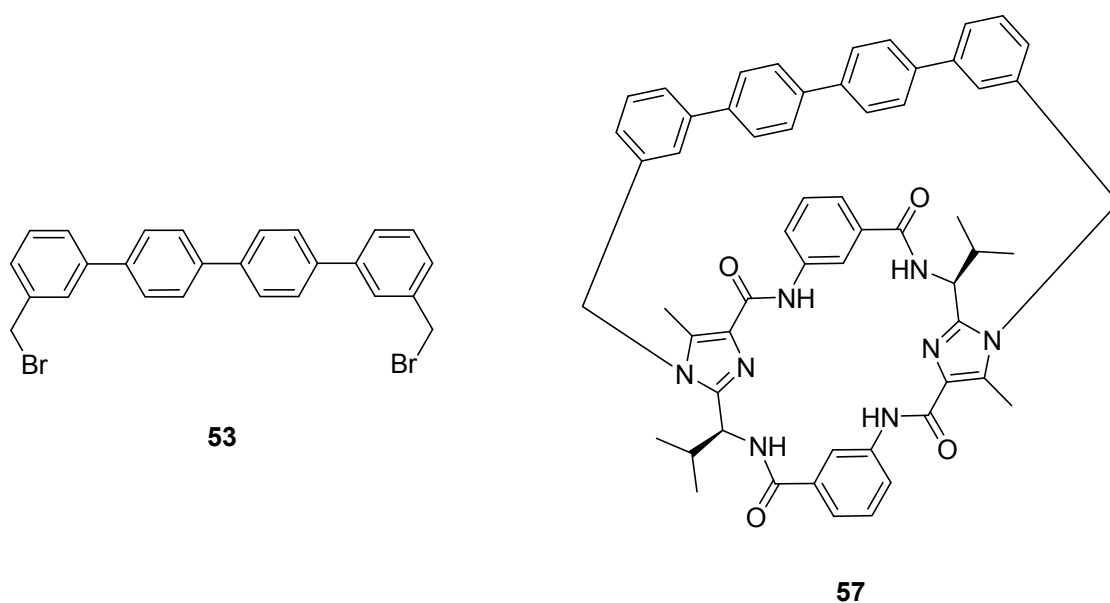


Figure 1.5: Molecule **53** and system **57**.

2 Einleitung und Problemstellung

2.1 Einleitung

2.1.1 Marine Cyclopeptide

In den letzten 20 Jahren konnten mehrere cyclische Alkaloide marinen Ursprungs aus Pilzen, Algen und Manteltierchen isoliert werden, deren Rückgrat aus einem ungewöhnlichen Gerüst alternierend aus unterschiedlichen, fünfgliedrigen Heterocyclen und natürlichen Aminosäuren aufgebaut ist.^[1] Als Heterocycluseinheiten kommen Oxazole und Thiazole sowie Oxazoline und Thiazoline vor. Einige dieser Pseudopeptide dienen vermutlich der Abwehr natürlicher Feinde von marinen Organismen und weisen interessante biologische Eigenschaften auf. Beispielsweise wird das Wachstum der Cyanobakterien und Diatomeen von Nostocyclamid (**1**) inhibiert (Abbildung 2.1).^[2] Weitere Untersuchungen zeigten, dass viele dieser Moleküle antibakterielle,^[3] entzündungshemmende,^[4] antifungale^[5] oder antivirale^[6,2] Eigenschaften besitzen, wodurch das Interesse an dieser Stoffklasse noch verstärkt wurde.

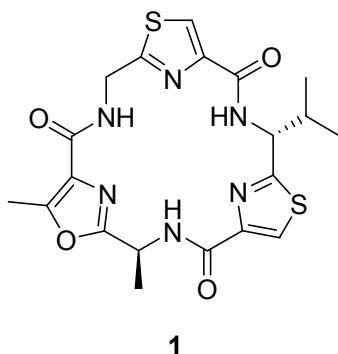


Abbildung 2.1: Nostocyclamid (**1**).

Lissoclinum-Cyclopeptide stellen eine Untergruppe dieser marinen Alkaloide dar.^[1a] Die bislang bekannten makrocyclischen Pseudopeptide weisen drei unterschiedliche Ringgrößen auf: Sie können 18-, 21- oder 24-gliedrig sein und setzen sich alternierend aus Fünfring-Heterocyclen und verschiedenen natürlichen Aminosäuren zusammen. Bedingt durch die Rigidität der heterocyclischen Ringe besitzen die

18-gliedrigen Cyclohexapeptide eine starre, fast planare Geometrie. Dabei sind die Stickstoffatome des Makrocyclus zueinander gerichtet und befinden sich in einer Ebene. Zu dieser Cyclopeptidklasse gehört das bereits erwähnte Nostocyclamid (**1**). Die Aufgabe dieser Substanzen ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt.^[7]

Hawkins *et al.* gelang es 1990, Westiellamid (**2**), ein weiteres zu dieser Substanzklasse gehörendes Cyclopeptid, aus der Seescheide zu isolieren (Abbildung 2.2).^[8] Es konnte nachgewiesen werden, dass es in einer relativ stark gewinkelten Konformation vorliegt und C_3 -Symmetrie besitzt. Dies wurde durch die Aufnahme von Röntgenstrukturen sowie NMR-spektroskopisch belegt. Wipf *et al.* gelang es zwei Jahre später, die erste Totalsynthese des Westiellamids durchzuführen, indem er zur Kupplung zweier Dipeptidbausteine DPPA als Kupplungsreagenz verwendet hat.^[9] Die Ausbeute war mit 20 % in einem akzeptablen Bereich. In der folgenden Zeit konnten verschiedene Pseudoheptapeptide, so genannte Plattformen, synthetisiert werden. Haberhauer *et al.* ist es beispielsweise gelungen, das Pseudoheptapeptid **3** in Anlehnung an das Westiellamid (**2**) darzustellen (Abbildung 2.2).^[10,11] Plattform **3** setzt sich aus drei Imidazolbausteinen zusammen, die mit FDPP als Kupplungsreagenz in einer Eintopfreaktion trimerisiert und zur Plattform makrocyclisiert werden. Der Imidazolbaustein enthält die natürliche Aminosäure *L*-Valin in seinem Grundgerüst.

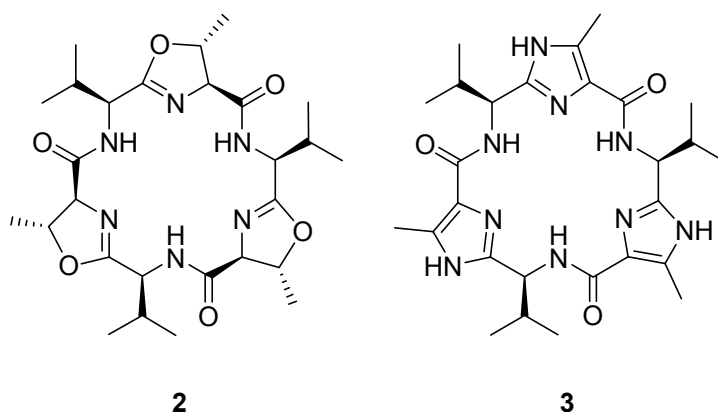


Abbildung 2.2: Westiellamid **2** und von Haberhauer *et al.* synthetisiertes Pseudopeptid **3**.

Auch andere Arbeitsgruppen haben sich mit der Synthese und der Untersuchung der Eigenschaften dieser makrocyclischen Peptide beschäftigt. Pionier auf diesem Gebiet war die Arbeitsgruppe um J. Rebek Jr.. Der Forschergruppe gelang die Synthese

künstlicher Analoga von cyclischen Lissoclinum-Cyclopeptiden.^[12] Ein Beispiel (**4**) ist in Abbildung 2.3 dargestellt.

Andere Arbeitsgruppen, die sich mit der Synthese weiterer Analoga beschäftigten, sind die Forschergruppe um S. Waldvogel und um D. Fairlie. Von S. Waldvogel und von D. Fairlie dargestellte und untersuchte Plattformen sind ebenfalls in Abbildung 2.3 abgebildet.^[13]

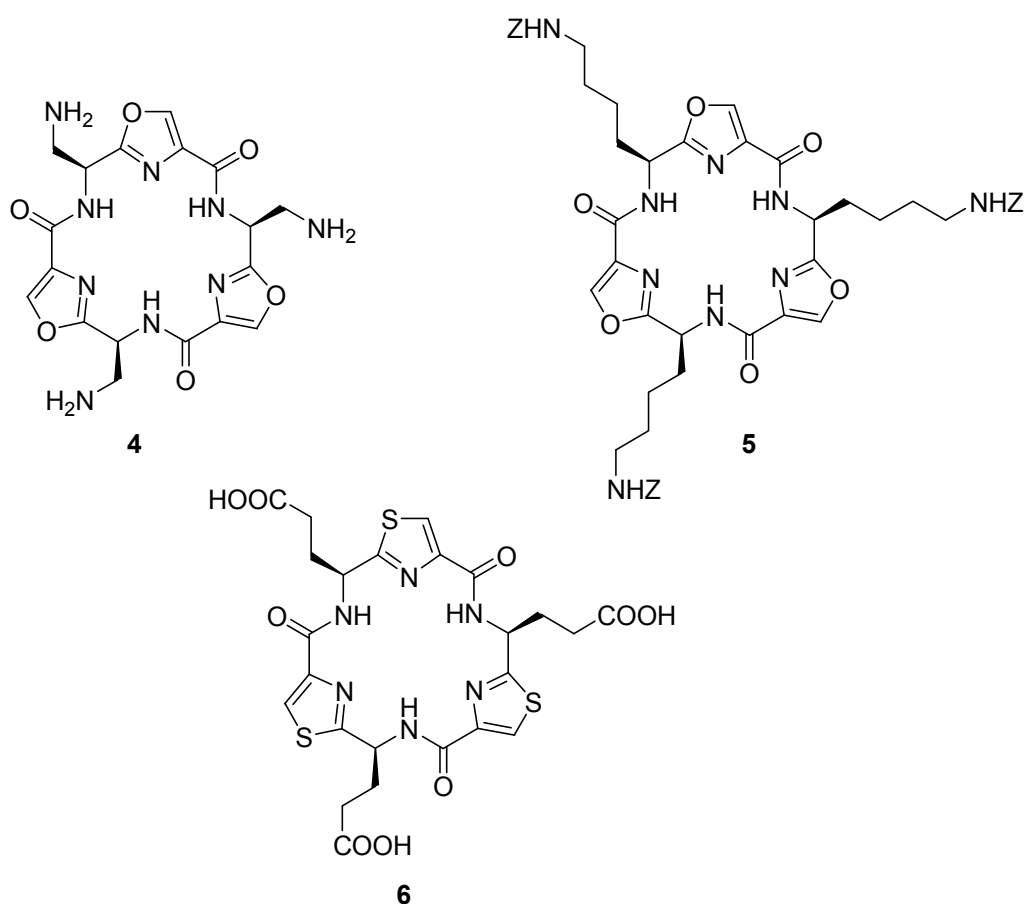
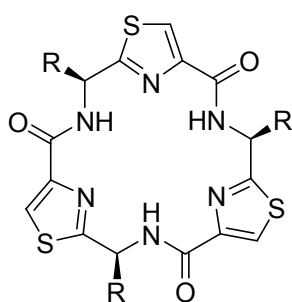


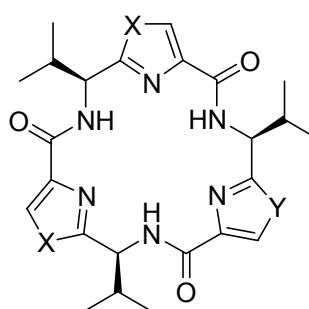
Abbildung 2.3: Erstes, von J. Rebek Jr. *et al.* synthetisiertes Analogon **4**, von S. Waldvogel *et al.* synthetisierte Plattform **5** sowie von D. Fairlie *et al.* hergestelltes Pseudoheptapeptid **6**.

Bei den bisher vorgestellten Plattformen erwies sich in der ersten Zeit der sequenzielle Aufbau als die erfolgreichere Synthesestrategie bezüglich der Gesamtausbeuten gegenüber der Cyclotrimerisierung. G. Pattenden *et al.* verwendete als Kuppelungsreagenz FDPP sowie die Hünigbase in Acetonitril und konnte damit in Eintopf-cyclisierungen Ausbeuten von bis zu 95 % erzielen.^[14] Sie erstellten 2007 eine

„Bibliothek“ an Analoga von marinen Pseudopeptiden.^[15] Hierzu wurden zwei neue Wege entwickelt. Zum Einen setzte er gleiche Heterocyclen mit unterschiedlichen Aminosäuresubstituenten als Edukte ein. Zum Anderen verwendete er ein Gemisch aus Imidazolen, Thiazolen und Oxazolen, welche die gleichen Aminosäurereste trugen, und makrocyclisierte diese (Abbildung 2.4). Es entstand jeweils ein Gemisch aus vielen verschiedenen drei- und viergliedrigen Plattformen, die säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Bei der Verwendung von Thiazolen mit unterschiedlichen Aminosäuresubstituenten (*L*-Valin und *L*-Alanin) konnte festgestellt werden, dass sich Heterocyclen mit Valinresten besser kuppeln ließen und dass eine höhere Ausbeute erzielt werden konnte als mit Heterocyclen mit Alaninresten. Es konnten im Verhältnis mehr valinhaltige Plattformmoleküle aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden als alaninhaltige Verbindungen.



R = Me oder *i*Pr



X = NH wenn Y = O oder S

X = S wenn Y = NH oder O

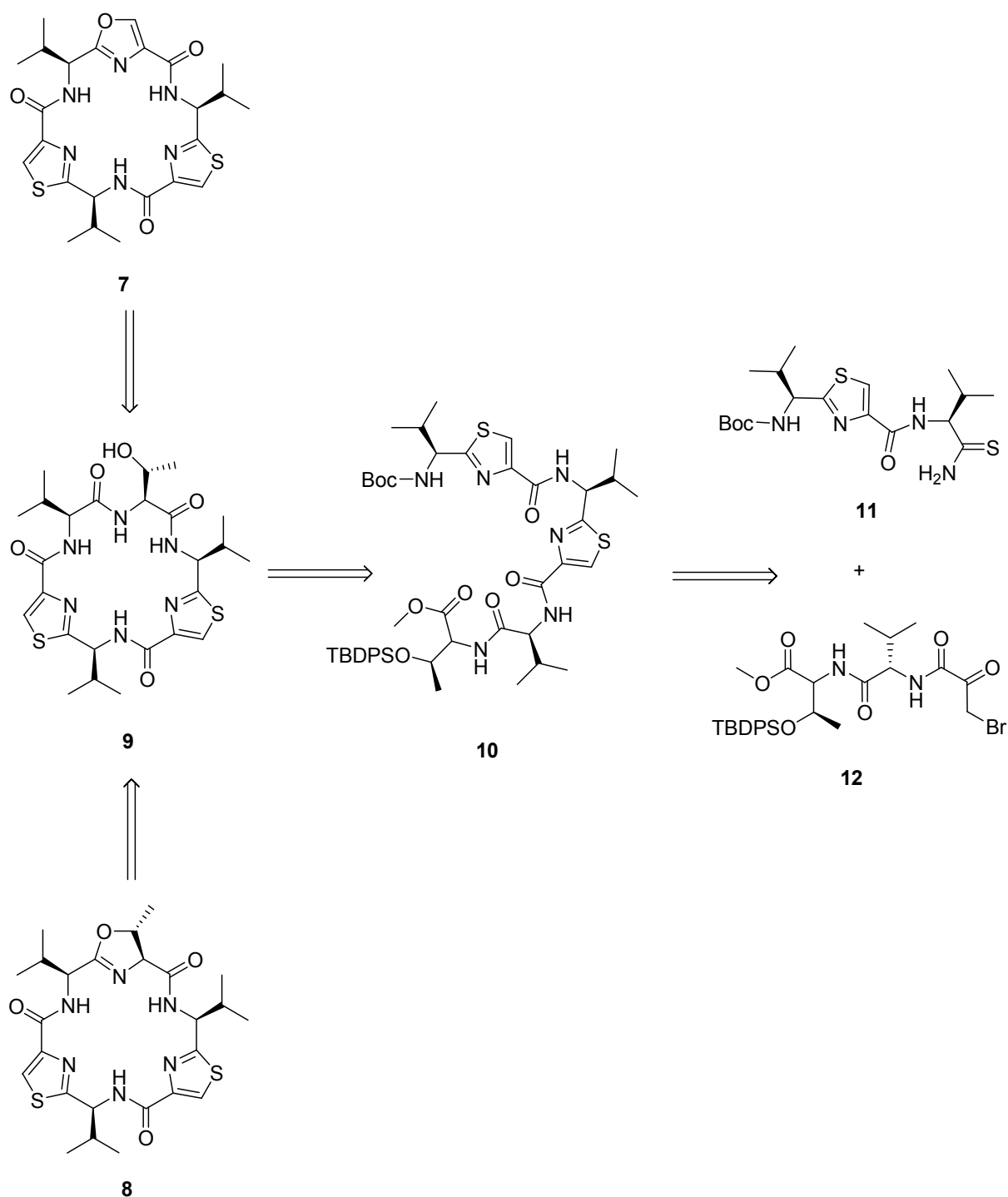
X = O wenn Y = NH oder S

Abbildung 2.4: Auswahl von Plattformen, die von G. Pattenden *et al.* synthetisiert und charakterisiert wurden.

Zudem untersuchten G. Pattenden *et al.*, ob die Zugabe von Metallsalzen einen Einfluss auf die Ausbeute und das Verhältnis von drei- zu viergliedrigem Produkt hat.^[16] Dieses Verhältnis betrug bei der Reaktionsführung ohne Metall 3:1 zugunsten des trimeren Pseudoheptapeptids bei einer Gesamtsamtausbeute von 95 %. Es wurde festgestellt, dass das Verhältnis der Produkte durch Zugabe von Metallsalzen beeinflusst werden kann. Bei der Anwesenheit von kleinen Kationen wie Li^+ - oder NH_4^+ -Ionen konnte vermehrt das dreigliedrige Produkt isoliert werden (bis zu einem Verhältnis von 11:2), während sich bei der Zugabe von beispielsweise Cd^{2+} -Ionen im

Vergleich zur Ausbeute des Ansatzes ohne Metallsalz vermehrt Tetramer bildete (2:1 zugunsten des Trimers). Allerdings beeinflusste die Zugabe von Metallionen die Gesamtausbeute, die teilweise um bis zu 60 % auf 35 % sank.

Bei den bisher vorgestellten Plattformsynthesen sind zuerst die Aminosäuresubstituenten-tragenden Heterocyclen synthetisiert worden. Diese Bausteine trugen geschützte Amin- und Carbonsäureeinheiten, die nach gezielter Entschützung gekuppelt werden konnten. Eine andere Synthesemöglichkeit ist von H. Suzuki *et al.* 2008 für die Synthese von Bistratamid H (**7**) und Bistratamid E (**8**) vorgestellt worden.^[17] Bei seiner Syntheseroute wurden zuerst die Peptidbindungen gebildet, deren Reste geeignete funktionellen Gruppen zur Darstellung der Heterocyclen enthielten. Die Retrosynthese der beiden Moleküle ist in Schema 2.1 abgebildet. Der letzte Syntheseschritt stellt die Cyclisierung des Oxazols (beziehungsweise des Oxazolins) dar. Das zugrundeliegende cyclische Grundgerüst **9**, das durch Knüpfung einer Peptidbindung gebildet wurde, ist zu diesem Zeitpunkt schon ausgebildet. Die Darstellung des geschützten Trimers **10**, hier bezogen auf die Aminosäureeinheiten und nicht wie bisher auf die Heterocycluseinheiten, erfolgte durch die Synthese eines Thiazols aus den beiden Monomerbausteinen **11** und **12**. Als Reagenzien zur Darstellung des Trimers wurden neben diesen beiden Edukten zuerst Kaliumcarbonat zur Bildung eines Hydroxythiazolins und im zweiten Schritt Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin zur Eliminierung der Hydroxygruppe und Bildung des zweiten Thiazols eingesetzt. Es konnten Ausbeuten bei den einzelnen Schritten von bis zu 92 % erreicht werden. Allerdings müssen 18 beziehungsweise 19 einzelne Syntheseschritte durchlaufen werden, von denen die wenigsten Schritte Entschützungen, sondern Modifizierungen, die zur weiteren Umsetzung nötig sind, darstellen. Wird die unter anderem im Arbeitskreis Haberhauer praktizierte Syntheseroute gewählt, sind nach der Bildung der Heterocyclen 2/3 der Schritte Entschützungen und die restlichen Schritte Peptidkupplungen. Alle Reaktionen unterliegen also gängigen Standardreaktionsführungen. Aufgrund der hohen Anzahl an unterschiedlichen Synthesestufen konnte sich die von Suzuki vorgestellte Synthesestrategie bisher noch nicht durchsetzen.



Schema 2.1: Retrosynthese der Pseudohexapeptide Bistratamid H (7) und Bistratamid E (8).

Zudem können Analoga mariner Cyclopeptide als Antibiotika eingesetzt werden.^[18] Deshalb wurden in den vergangenen Jahren vermehrt Cyclopeptide isoliert^[19] und hergestellt,^[20] deren antibiotische Wirkung untersucht wird. Oft enthalten diese

Moleküle Thiazole als Heterocycleneinheit. Diese Antibiotika sind nicht mehr C_3 -symmetrisch. Bekannte und bereits synthetisierte Substanzen sind Patellamid A und Patellamid C. Sie besitzen vier Heterocyclen und setzen sich alternierend aus Thiazolen und Oxazolinen zusammen. Der Unterschied zwischen beiden Molekülen liegt in den Aminosäuresubstituenten. Patellamid A besitzt einen Valinrest, während Patellamid C einen Phenylalaninrest aufweist. Beide Patellamide besitzen eine gut untersuchte antibiotische Wirkung. Ein weiteres bekanntes Antibiotikum ist Thiostrepton.^[21] Das cyclische Grundgerüst besteht nicht nur aus Aminosäuresubstituenten enthaltenden Heterocyclen, sondern ist aufgeweitet durch weitere Heterocyclen.

Eine weitere Besonderheit mariner Pseudopeptide ist ihre Interaktion mit Metallionen. Allgemein können Metallionen von makrocyclischen Peptiden mit einer hohen Affinität komplexiert werden. Das natürliche Pseudoheptaepetid Westiellamid (**2**) besitzt bemerkenswerte komplexbildende Eigenschaften.^[22] Es ist in der Lage, Silberionen äußerst fest und selektiv zu binden. Dabei ändert sich die Konformation des Moleküls sehr stark. Die Carbonylgruppen drehen sich von außen nach innen, der Makrocyclus dreht seine Innenseite nach außen, und es bildet sich eine sandwichartige Struktur, in der sich ein Cluster aus vier Silberionen zwischen zwei Westiellamid-Molekülen befindet. Diese Besonderheit der makrocyclischen Peptide wird oft in Verbindung mit deren biologischen Funktionen in marinen Organismen gebracht. Viele 18-, 21- und 24-gliedrige Cyclopeptide zeigen cytotoxische Eigenschaften, die allerdings noch wenig erforscht sind.^[23] Wipf *et al.* bestätigten 2006 die komplexbildenden Eigenschaften von Westiellamid (**2**).^[24] Sie synthetisierten ein Analogon, das an einer Valineinheit einen ungesättigten Spacer besitzt. An diesem Spacer konnte mittels Metathese ein weiteres Molekül gekuppelt werden, so dass die Verbrückung zweier Westiellamide gelang. Auch dieses Molekül war in der Lage, genau vier Silberionen selektiv zu binden.

Eine weitere Arbeitsgruppe, die sich mit den komplexierenden Eigenschaften dieser Substanzklasse beschäftigt hat, ist die Arbeitsgruppe um P. Comba. Sie untersuchen in einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe Haberhauer synthetische, trimere Oxazol- (**15**), Thiazol- (**16**) und Imidazol-Plattformen (**17**) sowie das natürliche Westiellamid (**2**, Abbildung 2.6).^[25] Es konnte gezeigt werden, dass diese Makrocyclen besonders

gut in der Lage sind, Cu^{2+} -Ionen im Grundgerüst zu binden. Hierbei wird ausgenutzt, dass die freien Elektronenpaare der sechs innenliegenden Stickstoffatome, also sowohl die der Amide als auch die der Heterocyclen, im Grundgerüst so präorganisiert sind, dass sehr gut Kupferionen koordiniert werden können. Die Bildung dieser Komplexe konnte unter anderem durch die Aufnahme von hochauflösten ESI-Massenspektren und ESR-Spektren sowie durch die Durchführung von UV/Vis- und CD-Titrationsexperimenten belegt werden. Es zeigte sich, dass sich im Falle der Thiazol-, Oxazol- und Imidazolplattformen hauptsächlich die zweikernigen Komplexe bildeten, während bei Westiellamid vermehrt der einkernige Komplex vorlag. Dies liegt an der größeren Flexibilität des Oxazolingrundgerüsts im Vergleich zum starren Grundgerüst der aromatischen Heterocyclen. Abschließend konnten die Messergebnisse durch DFT-Rechnungen belegt werden.

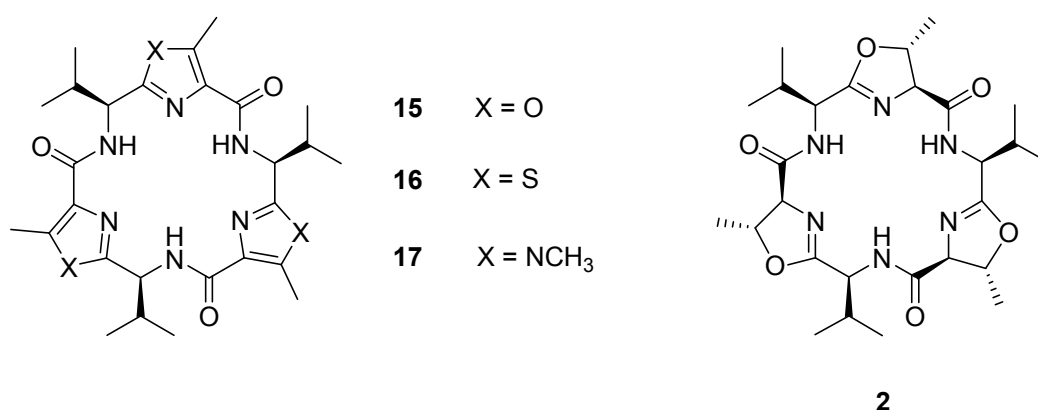


Abbildung 2.6: Synthetische (**15**, **16** und **17**) und natürliche (**2**) Plattformen, die in der Lage sind, Cu^{2+} -Ionen zu binden und ein- beziehungsweise zweikernige Komplexe zu bilden.

2.1.2 Prädeterminierung von Konfigurationen bei Metallkomplexen

Die Prädeterminierung von Chiralität an Kohlenstoffzentren ist seit langem von zentralem Interesse in der organischen Synthesechemie.^[26] Dabei wird unter dem Begriff Prädeterminierung von Chiralität die Übertragung von chiralen Informationen von einer Verbindung, einem Molekül oder Strukturelement auf eine andere, achirale Struktureinheit durch inter- und intramolekulare Wechselwirkungen verstanden. Erst in neuester Zeit ist die Prädeterminierung am Metallzentrum zum Gegenstand systematischer Untersuchungen geworden. Wegen höherer Koordinationszahlen und der großen Vielfalt dieser Chiralitätszentren ist die Chiralität von Koordinationsverbindungen ein komplexeres Thema als die der Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffzentren. Die Synthese von Komplexverbindungen mit vorhersagbarer Chiralität stellt dabei bisher eine schwer zu lösende Aufgabe dar. In den vergangenen Jahren wurden enantiomerenreine Metallkomplexe meistens durch verschiedene Trennmethoden wie zum Beispiel Kristallisation oder durch den Einsatz von chiraler HPLC aus den synthetisierten Racematen isoliert.^[27] Diese Verfahren waren oft sehr aufwendig. Zudem waren die isolierten Isomere nicht immer konfigurationsstabil und racemisierten. Dabei ist die Darstellung von enantiomerenreinen Metallkomplexen auch für die organische Chemie von großem Interesse, da solche Verbindungen unter anderem als Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden können.^[28] Beispiele hierfür sind unter anderen die Sharpless-Epoxidierung^[29] oder die Henry-Reaktion.^[30]

Eine zentrale Koordinationsgeometrie in der anorganischen Stereochemie ist das Oktaeder. Werden drei gleiche, zweizählige Liganden verwendet, so können sich die Liganden helikal anordnen.^[31] Der Chiralitätssinn dieser helikalen Gebilde wird heute nach der allgemein akzeptierten Nomenklatur mit Λ oder Δ bezeichnet. Eine rechtsgängige Helix wird als Δ -konfiguriert bezeichnet, während eine linksgängige Helix eine Λ -Konfiguration besitzt (Abbildung 2.7).

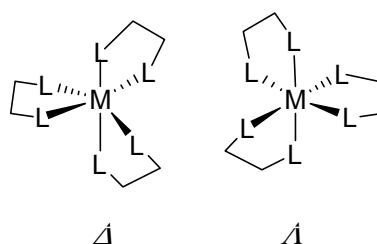


Abbildung 2.7: Mögliche helikale Konfigurationen oktaedrischer Komplexe.

Kommen enantiomerenreine, chirale Liganden mit einem supramolekularen Grundgerüst zum Einsatz, sind auch in der Koordinationschemie stereoselektive Synthesen möglich.^[32] Wie in der organischen Chemie liefert diese Prädeterminierung der Chiralität am Metallzentrum gezielt ein Produkt in einer bevorzugten Konfiguration. Allerdings müssen die Komplexfragmente stereochemisch exakt definiert sein, um erfolgreich diastereoselektive Reaktionen durchführen zu können.^[33]

Die Idee der Verwendung von enantiomerenreinen, chiralen Liganden leitet sich von Beispielen aus der Natur ab, denn auch in biologischen Systemen kann eine Prädeterminierung beobachtet werden. Die Chiralität der Apoproteine wird ausgenutzt, um die chirale Information auf das koordinierte Metallzentrum zu übertragen. Besonders gut untersucht sind Siderophore.^[34] Das unter physiologischen Bedingungen fast unlösliche Fe^{3+} -Ion wird durch Siderophore extrem stark gebunden, wodurch das Ion für die Zelle nutzbar wird.^[35] Zum Beispiel übernimmt Enterobactin (**18**, Abbildung 2.8), einer der stärksten natürlichen Eisen(III)-Binder, den Eisentransport in Bakterien. Es wurde 1970 von O'Brien und Gibson^[36] und gleichzeitig von Pollack und Neiland^[37] isoliert und untersucht.

Natürliches Enterobactin besitzt C_3 -Symmetrie, ist optisch aktiv und liegt, wie das CD-Spektrum zeigt,^[34a] in einer Δ -Konfiguration vor. Nur die Δ -Form des Komplexes kann von Bakterien aufgenommen werden, weshalb der Konfiguration am Metallzentrum eine besondere Bedeutung zukommt. Es besitzt ein cyclisches Trilacton als Grundgerüst, das die chiralen Informationen trägt. Die Seitenarme bestehen aus drei achiralen Catecholat-Resten. Totalsynthesen wurden unter anderem von Corey und von Shanzer vorgestellt.^[38] Es gelang in der folgenden Zeit, auch andere Metallkomplexe mit Enterobactin als Ligand herzustellen. Unabhängig von den eingesetzten

Metall-Kationen (unter anderem Cr^{3+} , Sc^{3+} , Ga^{3+} , Al^{3+} und In^{3+}) bildeten sich ausschließlich Δ -konfigurierte Komplexe.^[39] Es erfolgte also eine Prädeterminierung von Chiralität ausgehend vom Grundgerüst des eingesetzten Liganden.

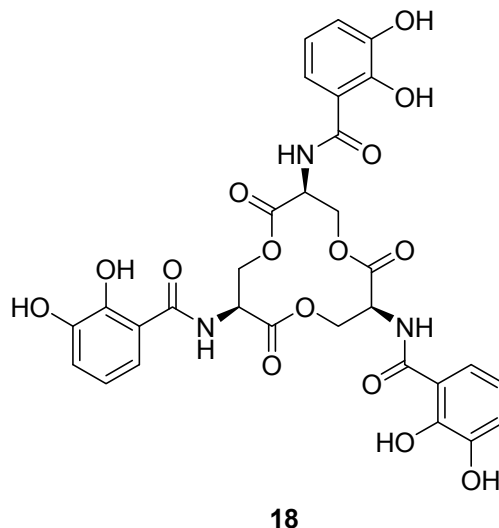
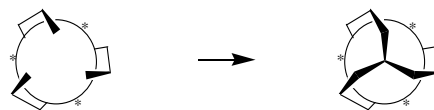


Abbildung 2.8: Strukturformel des Enterobactins (**18**).

G. Haberhauer *et al.* haben das Konzept der Prädeterminierung des Enterobactins übernommen und einen Liganden (**19**) synthetisiert, der sich aus einem starren, C_3 -symmetrischen Grundgerüst und drei Catecholseitenarmen zusammensetzt (Abbildung 2.9).^[40] Das starre, fast planare Grundgerüst, das auf den vorgestellten marinen Cyclopeptiden basiert, trägt die chiralen Informationen in Form von chiralen Aminosäuren, wodurch der Ligand präorganisiert ist.^[41] Die Koordinationsstellen werden in Form von Catecholseitenarmen an den Heterocyclen eingeführt. Bei der Bildung des Metallkomplexes sollte demnach nur eine bevorzugte Konfiguration des Komplexes entstehen (Schema 2.2).



Schema 2.2: Bildung von chiralen Komplexen durch Prädeterminierung der Konfiguration am Metallzentrum durch Verwendung einer chiralen Plattform.

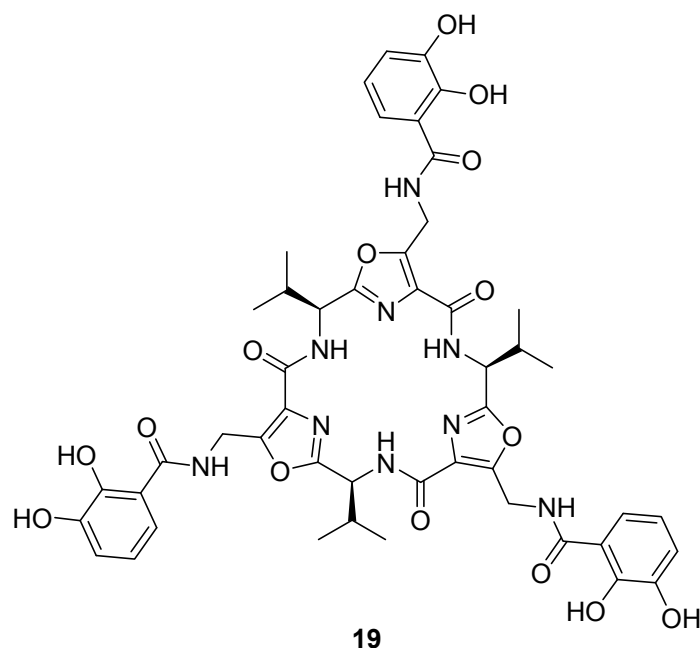


Abbildung 2.9: Struktur des in der Arbeitsgruppe Haberhauer synthetisierten Triscatechol-Liganden **19** zur diastereoselektiven Darstellung oktaedrischer Metallkomplexe.

Es konnte nachgewiesen werden, dass sich bei der Zugabe von Metallsalzlösungen (unter anderem Al^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , Fe^{3+} und Ge^{4+}) ausschließlich ein Diastereomer bildet, und zwar das Λ -Isomer. Dessen Bildung war unabhängig von der Art des zugegeben Metalls, woraus sich schließen lässt, dass die stereochemischen Informationen ausschließlich vom sechszähligen Liganden auf das Metallzentrum übertragen werden. Das Vorliegen von nur einem Diastereomer in Lösung wurde mittels CD-Spektroskopie nachgewiesen. Quantenmechanische Rechnungen ergaben, dass die Energien der Λ -Isomere um 55 - 88 kJ/mol tiefer liegen als die der Δ -Isomere. Somit wurden die gemessenen Werte auch durch theoretische Ergebnisse gestützt. Im Arbeitskreis Haberhauer wurde dieses Konzept bereits auf einen weiteren makrocyclischen Liganden mit Bipyridinseitenarmen übertragen.^[42] Es konnte zudem erfolgreich belegt werden, dass die diesem Liganden zugrundeliegenden Makrocyclen in der Lage sind, axiale und planare Konfigurationen zu kontrollieren.^[43]

Ein weiteres Beispiel für einen in der Natur aktiven, chiralen Komplex ist Ferrichrom, der eine Λ -cis-Konfiguration besitzt.^[44] Seine Chiralität wird durch *L*-Aminosäuren festgelegt. Aufgrund eines Netzwerkes von Wasserstoffbrückenbindungen liegt

dieser Eisen(III)-Komplex in einer helikalen Struktur vor. Seine Wirksamkeit konnte an Bakterienkulturen nachgewiesen werden. A. Shanzer *et al.* haben die entsprechenden Konzepte zur Synthese von Modellverbindungen der Siderophore bereits vorgestellt.^[45,44] Sie verwendeten C_3 -symmetrische Liganden, deren Arme lange Ketten darstellen, die sowohl die Koordinationsstellen für das Metall als auch die Stereoinformationen in Form von chiralen Aminosäuren liefern. Durch die Bildung eines Netzwerkes von Wasserstoffbrückenbindungen sowie durch die Verringerung sterischer Wechselwirkungen erklären sie die Prädeterminierung der Konfiguration am Metallzentrum. Auch die Forschergruppe um A. von Zelewsky verwendete dieses Konzept zur Darstellung von oktaedrischen Metallkomplexen.^[46,33b] Sie stellten stereoselektiv oktaedrische Komplexe her, deren 2,2'-Bipyridinseitenarme an auf Terpenen basierenden langen Ketten angebracht sind. Ein von der Forschergruppe von Zelewsky dargestellter Ligand (**20**) ist in Abbildung 2.10 dargestellt. Mittels CD- und NMR-Spektroskopie konnte die diastereoselektive Darstellung oktaedrischer Metallkomplexe nachgewiesen werden.

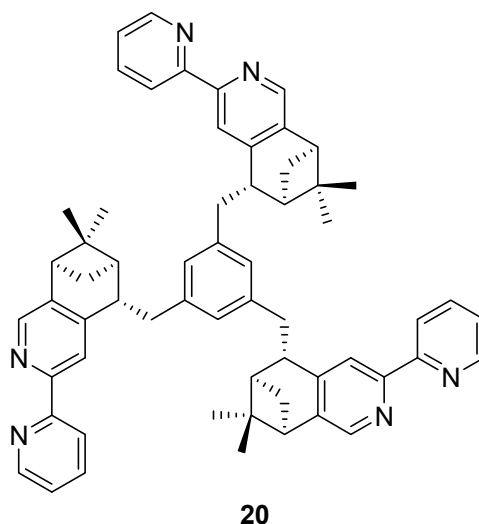


Abbildung 2.10: Von A. von Zelewsky synthetisierter, chiraler, C_3 -symmetrischer Ligand (**20**) zur diastereoselektiven Darstellung von oktaedrischen Metallkomplexen .

Aktuell sind oktaedrische Hydroxychinolin-Metallkomplexe von zentralem Interesse in der organischen Chemie. Dies liegt an ihren guten Elektronen-Transport-Eigenschaften sowie ihren Emissionseigenschaften. Sie werden deshalb als kleine organische, lichtemittierende Dioden (organic light-emitting diode, OLED) eingesetzt.^[47]

Die erste OLED ist der Tris-(8-hydroxychinolin)aluminium(III)-Komplex (**21**, Abbildung 2.11).^[48] Es ist eines der am besten untersuchten Moleküle mit diesen Eigenschaften^[49,47b] und findet in den Oberflächen von farbigen Flachbildschirmen unter anderem von Fernsehern eine kommerzielle Verwendung. Allerdings ist bisher insbesondere die Lebensdauer dieser Bildschirme sehr gering: Die Qualität der Bildschirme lässt innerhalb weniger Jahre stark nach. Dafür ist die benötigte Schichtdicke, die zur Darstellung von scharfen Bildern benötigt wird, sehr niedrig. Derzeit versuche man, einen Bildschirm aus OLEDs in Form einer Tapete herzustellen. In den vergangenen Jahren wurde unter anderem an einer höheren Effektivität, einer niedrigeren, benötigten Spannung und einer längeren Lebensdauer von OLEDs geforscht, um diese für den Endverbraucher noch interessanter zu machen.^[50] Auch an eine Verbreiterung des Emissionsspektrums von OLEDs wurde durch die Variation von angebrachten Substituenten oder auch durch den Austausch des Zentralteilchens geforscht.^[51] Es ist in der Literatur aber bisher noch nicht berichtet worden, dass versucht wurde, OLEDs diastereoselektiv darzustellen.

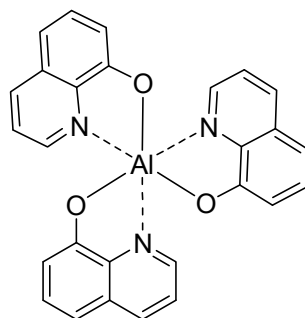
**21**

Abbildung 2.11: Tris-(8-hydroxychinolin)aluminium(III)-Komplex (**21**).

Die bisher beschriebenen Konzepte zur diastereoselektiven Darstellung von Metallkomplexen beziehen sich ausschließlich auf oktaedrische Komplexe und Liganden mit sechs Koordinationsstellen. Als Metallionen werden hauptsächlich zwei- und dreiwertige Übergangsmetallionen und Hauptgruppenmetalle eingesetzt. Werden die Metalle der Lanthanoide mit einbezogen, so wird die diastereoselektive Darstellung von Metallkomplexen nochmals komplizierter. Lanthanoide besitzen die Möglichkeit, noch höher koordiniert zu werden, da ihre f-Orbitale bei der Komplexbildung mit einbezogen werden können. Der Forschergruppe um M. Albrecht ist es gelungen,

einen zweikernigen Komplex herzustellen, in dem sowohl Ti^{4+} als auch La^{3+} als Zentralteilchen gebunden werden.^[52] Diese liegen allerdings als racemische Gemische vor. Als Ligand wurde ein Trischatechol-Derivat (**22**) als dreizähniger Ligand verwendet (Abbildung 2.12). Es bildet sich ein Komplex der Zusammensetzung $\text{La}_2\text{TiL}_3\text{S}$ (mit L = Ligand, S = Solvens). In diesem Komplex ist das Lanthanoidion 10-fach koordiniert, während das Übergangsmetall nur sechsfach koordiniert wird. Als Koordinationsstelle für La^{3+} dienen die Carbonylgruppe, die Hydroxygruppe in *ortho*-Position zum Hydrazon-Rest sowie das doppelt gebundene Stickstoffatom des Hydrazons. Das Ti^{4+} -Ion lagert sich an die zwei zusammenliegenden Hydroxygruppen an. Es konnte bei der Analyse des Komplexes beobachtet werden, dass nur der *syn*-Komplex gebildet wird. Weitere von M. Albrecht *et al.* synthetisierte Metallkomplexe mit Lanthanoiden als Metallionen besitzen Hydroxychinolin-Derivate (**23**) als Chelatliganden (Abbildung 2.12).^[53] Diese Komplexe setzen sich aus drei Liganden, zwei Lanthanoidionen (La^{3+} , Y^{3+} , Nb^{3+} , Er^{3+} und Yb^{3+}) sowie einem Metallion der ersten Hauptgruppe (K^+ , Rb^+ oder Cs^+) und dem dazugehörigen Triflat als Gegenion zusammen. Auch hier ist das Lanthanoidion höher koordiniert als in oktaedrischen Komplexen, es besitzt die Koordinationszahl 9. Als Koordinationsstellen für ein La^{3+} -Ion dienen jeweils eine Carbonylgruppe, eine Hydroxygruppe sowie das Stickstoffatom des Chinolins.

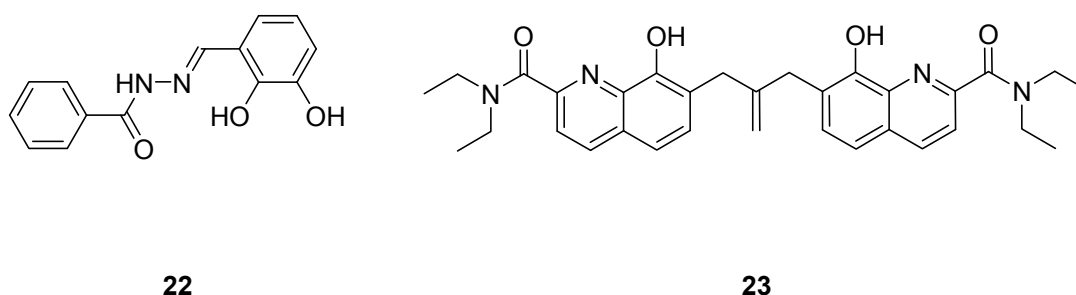


Abbildung 2.12: Liganden zur Darstellung mehrkerniger, hochkoordinierter La^{3+} -Komplexe der Arbeitsgruppe Albrecht.

Die Darstellung chiraler Lanthanoid-Komplexe gelang Forschern der Arbeitsgruppe Gunnlaugsson.^[54] Es wurden enantiomerenreine Pyridindiamidderivate (**24**) als Liganden eingesetzt, die jeweils drei Koordinationsstellen besitzen, wodurch ein neunfach koordinierter Komplex entstand (Abbildung 2.13). Bei Einsatz des *R,R*- beziehungsweise des *S,S*-Enantiomers konnten gezielt das Λ - beziehungsweise das

Δ -Diastereomer hergestellt werden. Die diastereoselektive Darstellung eines Lanthanoidkomplexes mit einem supramolekularen Grundgerüst, welches die chiralen Informationen trägt und achirale Seitenarme als Koordinationsstellen besitzt, ist derzeit allerdings noch unbekannt.

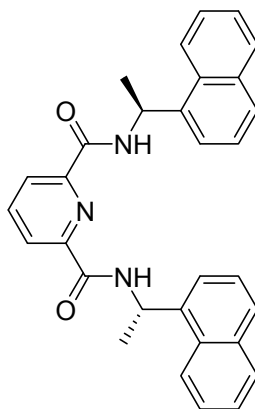
**24**

Abbildung 2.13: S,S-Pyridindiamid-Ligand (**24**) der Arbeitsgruppe Gunnlaugsson zur diastereoselektiven Darstellung von Lanthanoid-Komplexen.

2.1.3 Chirale Erkennung im Rahmen der Supramolekularen Chemie

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Supramolekulare Chemie zu einem der führenden Themengebiete der Chemie entwickelt. Sie stellt die Verbindung zwischen Chemie, Physik und Biologie dar und basiert auf den Ideen der Koordinationschemie von Alfred Werner^[31] und der Entwicklung des Paul-Ehrlicher-Rezeptors.^[55] Dabei wird nicht nur auf die Koordination von Metallionen eingegangen, sondern auch auf die Koordination von positiv, neutral oder negativ geladenen Molekülen, anorganischen Teilchen oder organischen Substanzen. Die beobachteten Zusammenlagerungen beruhen hierbei auf der Wechselwirkung zwischen Rezeptor und Gast. Solche Wechselwirkungen können sich aus Wasserstoffbrückenbindungen, Ion-Dipol- und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, π -Stapelungen oder hydrophoben Wechselwirkungen zusammensetzen, die anziehender oder abstoßender Natur sein können.

C₃-symmetrische, chirale, supramolekulare Rezeptoren wurden von Mitarbeitern der Forschergruppe um S. Waldvogel entwickelt. Sie sind in der Lage, mit einem achiralen Molekül, in diesem Fall Koffein oder Derivaten des Koffeins, diastereoselektive Komplexe zu bilden. Das Grundgerüst dieser Rezeptoren wurde im Jahre 2000 entwickelt.^[56] Mittels ¹H-NMR-Titrationsexperimenten konnte eine Bindungskonstante von $K_a = 35600 \text{ M}^{-1}$ in deuteriertem Methylenchlorid für den vorliegenden 1:1-Komplex ermittelt werden. 2003 ist es gelungen, diesen Rezeptor durch die Einführung von chiralen Resten so zu verändern, dass dieser in der Lage war, Koffein enantiofacial zu binden.^[57] Es kann aufgrund der sterischen Voraussetzungen des Rezeptors auf zwei unterschiedliche Arten gebunden werden: Der Sechsring des Koffeins kann sich einmal nach links gerichtet im Inneren des Rezeptors anlagern oder spiegelverkehrt nach rechts. Es bilden sich zwei diastereomere Komplexe, wobei ein Diastereomer bevorzugt gebildet wird. Es konnte ein diastereomeres Verhältnis der entstandenen Komplexe von 3.4 : 1 aus aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren bestimmt werden. Bei der Verwendung von [8-D]Koffein konnte sogar ein Verhältnis von 9 : 1 ermittelt werden. Der Nachweis, welches Diastereomer sich bevorzugt gebildet hat, erfolgte durch die Auswertung von aufgenommenen Festkörperstrukturen. In der folgenden Zeit wurden noch weitere Rezeptoren mit unterschiedlichen chiralen Resten synthetisiert.^[58]

Ein spezielles Gebiet der Supramolekularen Chemie ist die chirale Erkennung von Gästen, welches sich in den vergangenen Jahren immer mehr zu einem wichtigen Forschungsgebiet entwickelt hat. Es spielt sowohl in der organischen Chemie, zum Beispiel bei der Racematspaltung, oder in biologischen Prozessen eine große Rolle. Grundgedanke bei der chiralen Erkennung ist idealerweise die gezielte Separation oder Reaktion nur eines Enantiomers aus einem Racemat. In der Natur übernehmen viele Proteine diese Aufgaben. Ihre Effektivität ist Gegenstand systematischer Untersuchungen geworden.^[59] Besonders interessant ist hierbei die Verwendung chiraler Proteine als stationäre Phase für HPLC-Säulen.^[60] Die chirale Erkennung durch künstliche Rezeptoren wird derzeit sehr intensiv untersucht. Die ersten enantioselektiven Rezeptoren wurden bereits 1973 von D. Cram *et al.* entwickelt.^[61] Er verwendete chirale Kronenether als Rezeptoren, als Gäste wurden primäre Organoammoniumsalze gewählt. In der folgenden Zeit wurden viele verschiedene Rezeptoren dargestellt, die in der Regel C_1 - oder C_2 -symmetrisch waren.^[62] 1987 erhielten C. Pedersen,^[63] J. Lehn^[64] und D. Cram^[65] den Chemienobelpreis für ihre führenden Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet.

C_3 -symmetrische Rezeptoren dagegen sind vergleichsweise selten.^[66] 2001 wurde der erste C_3 -symmetrische Rezeptor (**25**) von K. Ahn vorgestellt, der in der Lage war, nennenswerte Selektivitäten zu erzielen (Abbildung 2.14).^[67] Als Gäste wurden allgemein α -chirale Amine, in diesem speziellen Fall die entsprechenden Perchloratsalze (vergleiche Abbildung 3.24), verwendet.

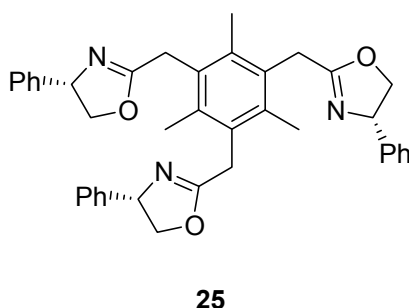


Abbildung 2.14: Erster von K. Ahn *et al.* synthetisierter C_3 -symmetrischer Rezeptor (**25**) zur enantioselektiven Erkennung.

Die Fähigkeit des Rezeptors, chirale Kationen selektiv zu erkennen, wurde durch Extraktionsexperimente nachgewiesen. Es ist gelungen, bei diesen Experimenten

ee-Werte von bis zu 78 % zu erhalten. Die anschließend gemessenen Bindungskonstanten wurden durch Bindungsstudien mittels ^1H -NMR-Titrationsreihen sowie wärme kalorimetrisch bestimmt. Zudem konnten sowohl vom *R*- als auch vom *S*-Wirt-Gast-System Einkristalle erhalten werden, die kristallographisch untersucht wurden. Dabei konnte festgestellt werden, dass die konformelle Freiheit des Rezeptors durch die π - π -Wechselwirkungen der Heteroatome des Rezeptors eingeschränkt wird. Dadurch ergibt sich eine bevorzugte thermodynamische Stabilität zugunsten eines Wirt-Gast-Enantiomers bei der Zugabe von chiralen Kationen zum Rezeptor. Neben α -chiralen Ammoniumsalzen wurden auch β -chirale Kationen eingesetzt. Es konnte festgestellt werden, dass Kationen, die in β -Position eine Hydroxygruppe besitzen, Selektivitäten in ähnlichen Größenordnungen wie α -chirale Ammoniumsalze erzielten (**26**, Abbildung 2.15). Dagegen zeigten β -chirale Ammoniumsalze ohne Wasserstoffbrückenbindung-Akzeptorgruppe in β -Stellung keine nennenswerten Selektivitäten (**27**, Abbildung 2.15). Die Wasserstoffbrückenbindung des α -chiralen Ammoniumsalzes zwischen Ammoniumgruppe und Hydroxygruppe hebt die freie Rotation um die σ -Bindung auf, wodurch eine höhere Rigidität des Ammoniumsalzes entsteht. Dadurch werden die sterischen Ansprüche, die an den Rezeptor gestellt werden, größer, wodurch eine höhere Selektivität erreicht wird.

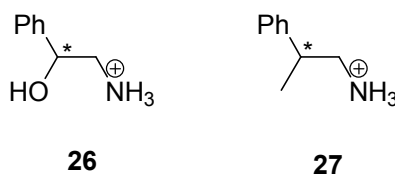


Abbildung 2.15: Beispiele für von K. Ahn *et al.* eingesetzte β -chirale Ammoniumsalze.

Ein anderes Konzept eines chiralen, C_3 -symmetrischen Rezeptors zur chiralen Erkennung wurde im Arbeitskreis Haberhauer entwickelt. Im Rahmen seiner Doktorarbeit ist es M. Schnopp gelungen, drei C_3 -symmetrische Rezeptoren zu synthetisieren und auf ihre Eigenschaften im Bereich der chiralen Erkennung zu testen.^[68] Als Grundgerüst wurde die Imidazolplattform **3** gewählt. Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Systemen trägt hier das Grundgerüst die chiralen Informationen. Die Stickstoffatome der Imidazole sind jeweils durch Chinolin- oder Isochinolin-Seitenarme sowie ein Benzimidazolseitenarm substituiert. Als Gäste wurden analog zu den Versuchen von K. Ahn α -chirale Ammoniumsalze verwendet. Die in Abbildung 2.16

gezeigten Systeme waren in der Lage, zwischen den unterschiedlichen Enantiomeren zu unterscheiden und diese selektiv zu binden. Der Benzimidazolrezeptor zeigte hingegen keine nennenswerten Komplexbildungseigenschaften. Als gut geeignet erwies sich in diesem Zusammenhang der verwendete Chinolinrezeptor (**28**), der in der Lage war, Selektivitätsfaktoren von bis zu 8.2 zu erreichen. Der Selektivitätsfaktor der Isochinolinplattform (**29**) erreichte immerhin Werte von bis zu 6.7. Allerdings waren die Bindungskonstanten dieses Rezeptors höher als die des Chinolinrezeptors (**28**).

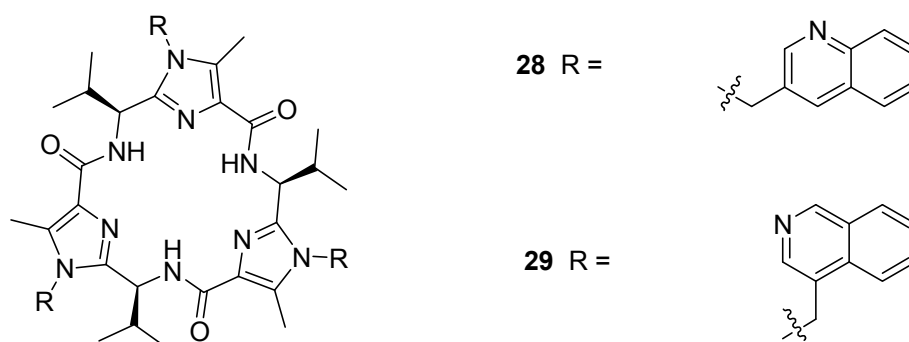


Abbildung 2.16: Strukturen der in der Arbeitsgruppe Haberhauer synthetisierten Rezeptoren **28** und **29**.

2.1.4 Anionenerkennung im Rahmen der Supramolekularen Chemie

Ein interessantes und sehr aktuelles Forschungsfeld der Supramolekularen Chemie beschäftigt sich mit der Bindung und selektiven Erkennung von Anionen.^[69] Es werden hierfür Rezeptoren benötigt, die in der Lage sind, Anionen zu binden und zu unterscheiden. In der Natur spielen nicht-kovalente Bindungen von Anionen in biologischen und chemischen Prozessen eine wichtige Rolle.^[70] Dabei weisen natürliche Rezeptoren extrem hohe Selektivitäten und Affinitäten auf,^[71] die bisher durch neue, synthetische Rezeptoren noch nicht erreicht werden konnten.^[72] Bei der Entwicklung neuer Rezeptoren müssen funktionelle Gruppen so in das Gerüst eingebaut werden, dass sie mit den jeweiligen Anionen in Wechselwirkung treten können. Solche funktionellen Gruppen können Protonendonorguppen wie Amide sein.^[73] Auch die Wechselwirkung zwischen den π -Bindungen eines Aromaten im Rezeptormolekül oder die Anwesenheit von Protonenakzeptorgruppen können von großer Bedeutung sein.^[74] Besonders gut geeignet sind Rezeptoren auf Peptidbasis.^[75] Zudem wurden in der letzten Zeit auch Rezeptoren mit chiralem Grundgerüst verwendet.^[76]

Im Arbeitskreis Haberhauer wurden in diesem Zusammenhang bereits von M. Schnopp vier Rezeptoren auf Pseudopeptidbasis hergestellt, deren Fähigkeiten, Anionen selektiv zu binden, eingehend untersucht wurden.^[77] Die bisher untersuchten, C_2 -symmetrischen chiralen Klammern sind in Abbildung 2.17 dargestellt. Sie besitzen alternierend aromatische Heterocycluseinheiten und Valinspacereinheiten beziehungsweise Aminobenzoessäurespacereinheiten. Eine Voraussetzung für die Bindung von Anionen ist das Vorhandensein von Wasserstoffatomen im Rezeptor, die in der Lage sind, Wasserstoffbrückenbindungen mit dem jeweiligen Anion einzugehen. Da Wasserstoffbrückenbindungen immer linear sind und auch relativ schwach sein können, ist es nötig, dass ein Anionenrezeptor mehrere mögliche Bindungsstellen besitzt, die kooperierend wirken können und damit eine starke und selektive Bindung mit Anionen möglich ist. Die Klammern besitzen jeweils vier Wasserstoffbrückendonorguppen, die in das Innere des Grundgerüsts zeigen, sowie zwei Wasserstoffbrückenakzeptor-Gruppen in Form der Azoleinheiten.

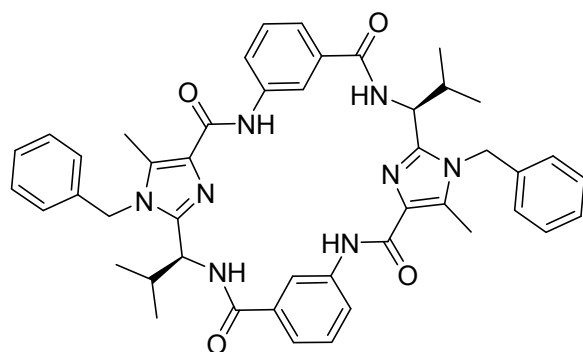
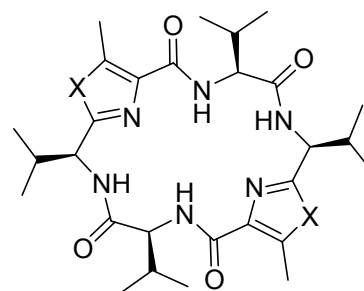
**30****31** X = NBn**32** X = O**33** X = S

Abbildung 2.17: Im Arbeitskreis Haberhauer bereits synthetisierte und untersuchte Anionenrezeptoren.

Es konnte gezeigt werden, dass alle vier Klammern in der Lage sind, Anionen zu binden. Dabei hängt die Stärke der Bindung sowohl von der Basizität der verwendeten Azoleinheiten als auch von der Basizität der Anionen ab. Die Größe der Anionen spielt, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle. Je größer jedoch die Basizität des Anions ist, desto stärker kann es von den verwendeten Rezeptoren gebunden werden. Eine Ausnahme bei den untersuchten Anionen stellt H_2PO_4^- dar. Dieses Anion ist als einziges in der Lage, zusätzlich Wasserstoffbrücken zwischen den eigenen Protonen und den Azoleinheiten des Rezeptors auszubilden, was zu einer Verstärkung der Bindung des Anions durch den Rezeptor führt. Die Basizität der Azoleinheiten hat zwei unterschiedliche Wirkungen auf die Rezeptoreigenschaften der Klammern. Auf der einen Seite gilt, dass die Abstoßung, die die Anionen durch die Azoleinheiten erfahren, umso größer ist, je basischer die Azoleinheit ist. Deshalb zeigen die untersuchten Imidazolrezeptoren (**30** und **31**), deren Basizität am größten ist, die geringsten Bindungskonstanten. Auf der anderen Seite würde man erwarten, dass der Rezeptor mit der geringsten Basizität, also die Oxazolplattform (**32**), die höchsten Bindungskonstanten erreicht. Dies ist nicht der Fall, denn hier kommt ein weiterer, durch die Basizität der Azoleinheiten bedingter Effekt zum Tragen: Die Fähigkeit der Amidprotonen, als Wasserstoffbrückendonator zu fungieren, nimmt mit steigender Basizität der Azoleinheit zu. Die Donorfunktion ist beim Oxazolrezeptor (**32**) soweit herabgesetzt, dass auch dessen Bindungskonstanten relativ

gering sind. Der Thiazolrezeptor **33** nimmt eine Mittelstellung bezüglich der Basizität der untersuchten Heterocyclen ein und ist am besten in der Lage, Anionen zu binden. Die Abstoßung der Anionen durch die Thiazoleinheit ist relativ gering, die Fähigkeit der Amid-Protonen, als Wasserstoffbrückendonoren zu fungieren, aber schon so groß, dass die größten Bindungskonstanten gemessen werden konnten. Allerdings leidet die Selektivität, je besser ein Rezeptor Anionen binden kann: Der Thiazolrezeptor (**33**) ist nicht in der Lage, selektiv Anionen zu binden, während der Imidazolrezeptor **31** in der Lage ist, um den Faktor 10 zwischen AcO^- und H_2PO_4^- zugunsten des Dihydrogenphosphatanions zu unterscheiden.

2.2 Problemstellung

Eine Vielzahl von Analoga der in Kapitel 2.1 vorgestellten marinen Pseudopeptide konnte in den letzten zehn Jahren synthetisiert, variabel eingesetzt und ihre Eigenschaften untersucht werden. Es konnte im Arbeitskreis Haberhauer unter anderem nachgewiesen werden, dass sie in der Lage sind, diastereoselektiv oktaedrische Metallkomplexe zu bilden. Ihre Fähigkeiten im Rahmen der chiralen Erkennung wurden ebenfalls untersucht, und sie konnten erfolgreich als Anionenrezeptoren eingesetzt werden. Diese bereits bestehenden Erkenntnisse sollten als Grundlage für diese Doktorarbeit dienen. Die den bisherigen Ergebnissen zugrundeliegenden Konzepte sollten auf ihre allgemeine Anwendbarkeit überprüft und gegebenenfalls weiterentwickelt werden. Von ihnen ausgehend sollten gezielt neue Metallliganden und Rezeptoren entwickelt werden und ihre Eigenschaften untersucht werden.

Zuerst sollten unterschiedliche C_3 -symmetrische Liganden für Metallkomplexe dargestellt werden. Als Grundgerüst dieser Liganden sollte die chirale Imidazolplattform **3** dienen (Abbildung 2.2). Durch die Einführung unterschiedlicher, achiraler Seitenarme mit jeweils zwei Heteroatomen als Koordinationsstellen an den Stickstoffatomen der Imidazole sollten diese Plattformen in der Lage sein, als Liganden für oktaedrische Metallkomplexe zu dienen. Neben den bereits bekannten Bipyridinplattformen **34** und **35** sollte die Hydroxychinolinplattform **36** synthetisiert und als neuer Ligand verwendet werden (Abbildung 2.18). Durch die chiralen Aminosäurereste im Grundgerüst der Liganden soll eine Prädeterminierung der Konfiguration des Metallkomplexes am Metallzentrum erfolgen und sich ausschließlich ein Diastereomer bilden. Dies sollte unabhängig von den eingesetzten Metallsalzen sein. Die breite Anwendung dieses Konzeptes sollte nicht nur durch die Verwendung unterschiedlicher Liganden belegt werden, sondern auch durch den Einsatz einer Vielzahl von unterschiedlichen Metallen als Zentralteilchen. Neben den Übergangsmetallkationen Zn^{2+} und Cu^{2+} sollten weitere Übergangsmetalle, Hauptgruppen-, Alkali- und Erdalkalimetalle sowie Lanthanoide zum Einsatz kommen.

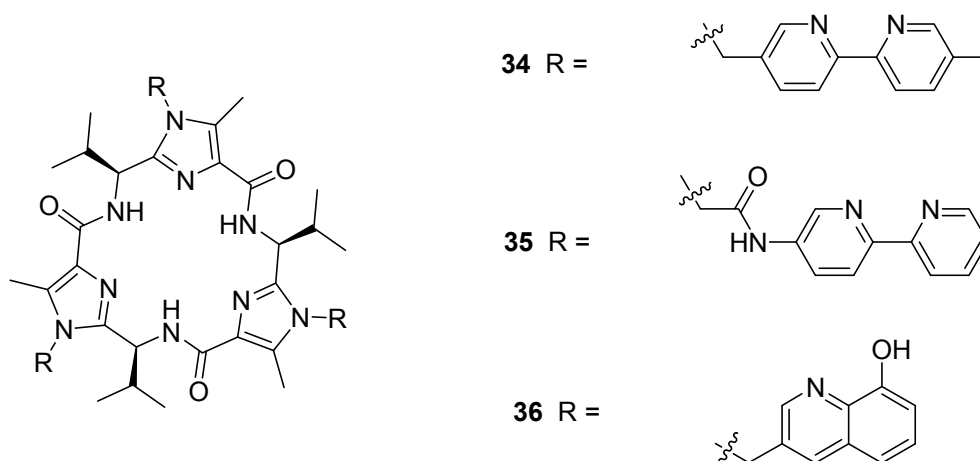
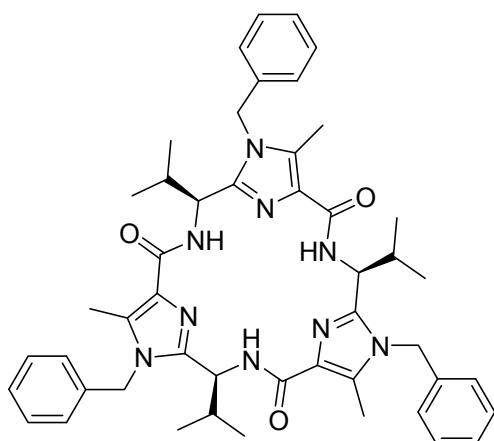


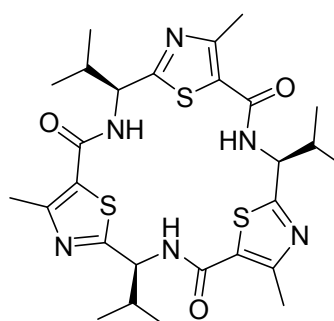
Abbildung 2.18: Zielmoleküle **34** und **36** sowie Plattform **35**: Liganden zur diastereoselektiven Darstellung oktaedrisch koordinierter Metallkomplexe.

Da die Möglichkeit einer Komplexbildung des Grundgerüsts der Liganden mit Metallkationen besteht,^[25] sollte zudem das Verhalten von Plattform **37** mit Metallsalzen untersucht werden (Abbildung 2.19). Diese Plattform besitzt keine Koordinationsstellen an ihren Seitenarmen. Sollten sich Wechselwirkungen zwischen Metallion und Rezeptor beobachten lassen, so können diese nur mit dem Grundgerüst erfolgen. Sollten keine Wechselwirkung zwischen Metallkation und Plattform **37** zu beobachten sein, so kann davon ausgegangen werden, dass keine Wechselwirkungen zwischen dem Grundgerüst des eingesetzten Metallliganden beim jeweiligen Metallsalz zu erwarten sind.

Außerdem sollte die Wechselwirkung zwischen Metallionen und Plattform **38** untersucht werden (Abbildung 2.19). Die in einer Kooperation mit dem Arbeitskreis Comba in Heidelberg bereits untersuchten, C_3 -symmetrischen Plattformen besaßen Heteroaromaten (Thiazole, Oxazole, Imidazole und Oxazoline), bei denen das Stickstoffatom des Heteroaromaten in das Innere der Plattform zeigte.^[25] In diesen Fällen konnten besonders gut Kupferionen aufgrund der gegebenen geometrischen Voraussetzungen der freien Elektronenpaare gebunden werden. Durch die Einführung eines weniger basischen Schwefelatoms, das in das Ringinnere zeigt, werden die geometrischen Rahmenbedingungen zur Bindung von Metallionen verändert. Es sollte untersucht werden, ob ein Metallion bevorzugt gebunden wird.



37



38

Abbildung 2.19: Zielmoleküle: Plattform **37** und Plattform **38** zur Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen den Grundgerüsten und Metallionen.

Zudem sollte das sich bisher auf oktaedrische Metallkomplexe beschränkende Konzept auf Metallkomplexe mit höheren Koordinationszahlen erweitert werden. Hierfür sollte in einer Kooperation mit dem Arbeitskreis Albrecht der RWTH Aachen Ligand **39** dargestellt und dieser auf seine Fähigkeit, diastereoselektiv höher koordinierte Metallkomplexe zu bilden, untersucht werden (Abbildung 2.20). In früheren Bindungsstudien wurde nachgewiesen, dass der eingesetzte Hydroxychinolinseitenarm neun- beziehungsweise zehnfach koordinierte Lanthanoidkomplexe bildet. Bei Verwendung von Ligand **39** sollten ebenfalls unterschiedliche Metallionen als Zentralteilchen eingesetzt werden, um eine allgemeine Anwendbarkeit des angewandten Konzeptes zu bestätigen.

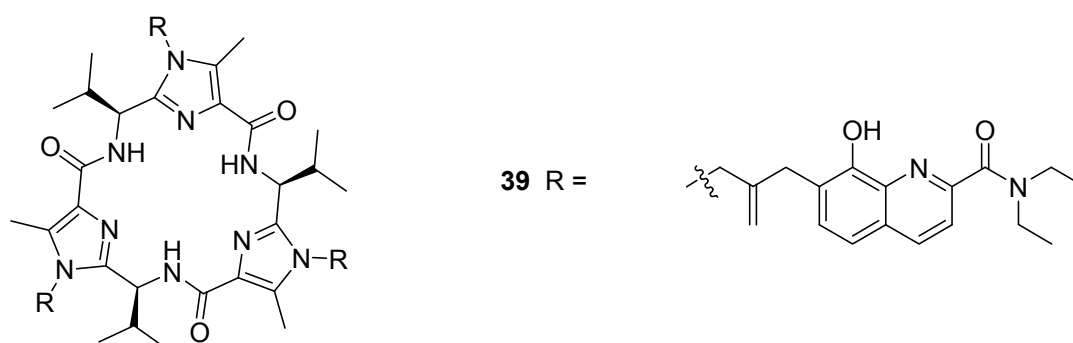


Abbildung 2.20: Zielmolekül **39**: Ligand zur diastereoselektiven Darstellung höher koordinierter Metallkomplexe.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit von substituierten Imidazolplattformen besteht in ihrer Verwendung als Rezeptoren im Rahmen der chiralen Erkennung. Die auf diesem Gebiet bereits mittels ^1H -NMR-Titrationsexperimenten untersuchten Plattformen sind eine Chinolin (**28**)-, eine Isochinolin (**29**)- sowie eine Benzimidazolplattform. Auch hier enthält das starre Imidazolgrundgerüst die chirale Information. Dadurch sind die angebrachten Seitenarme präorganisiert, wodurch eine Diskriminierung von chiralen Gästen im durch die Seitenarme gebildeten Hohlraum ermöglicht wird. Als Gäste wurden chirale Ammoniumsalze eingesetzt. Die größte Selektivität wurde hierbei mit der Chinolinplattform (**28**) erzielt. Hierauf basierend sollten weitere C_3 -symmetrische Chinolinplattformen synthetisiert werden, die sich durch die Wahl von Substituenten an den Chinolinseitenarmen unterscheiden.

Der Seitenarm **40** der bisher untersuchten Plattform **28** ist in Abbildung 2.21 dargestellt. In Position 8 besitzt dieser ein Wasserstoffatom. Der Einfluß sperriger, elektronegativerer Substituenten in dieser Position sollte auf die Fähigkeit des Chinolinrezeptors im Rahmen der chiralen Erkennung untersucht werden. Als mögliche Substituenten kamen der freie Hydroxychinolinseitenarm **41**, der Boc-geschützte Hydroxychinolinseitenarm **42** sowie der Chlorchinolinseitenarm **43** in Frage.

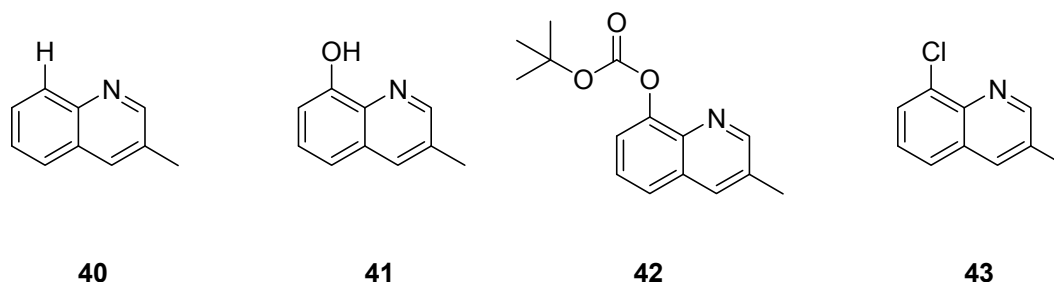


Abbildung 2.21: Potentielle Seitenarme zur Darstellung von Rezeptoren zur chiralen Erkennung.

Die hierfür benötigte Boc-geschützte Hydroxychinolinplattform **44** (Abbildung 2.22) stellt die Vorstufe zur ebenfalls benötigten, freien Hydroxychinolinplattform **36** (Abbildung 2.18) dar, die bei der Darstellung oktaedrischer Metallkomplexe als Ligand zum Einsatz kommen sollte. Außerdem sollte Plattform **45** synthetisiert werden (Abbildung 2.22).

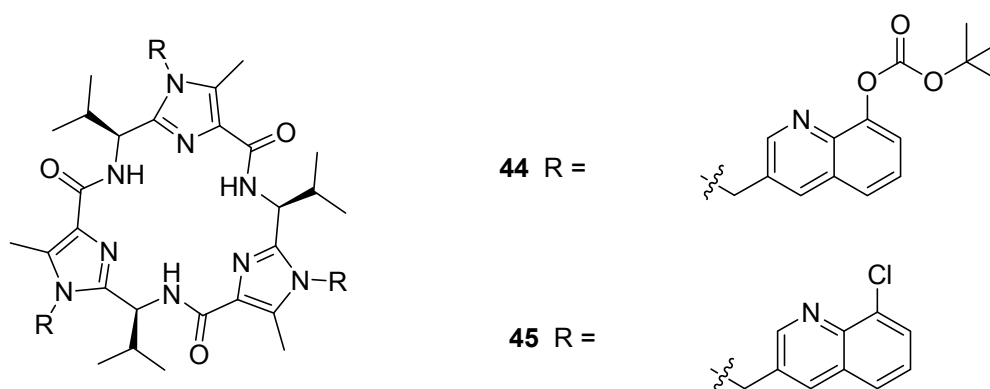


Abbildung 2.22: C₃-symmetrische Zielmoleküle als Rezeptoren zur chiralen Erkennung.

Die unterschiedlichen Substituenten des Chinolins sollten zum Einen die sterischen Eigenschaften des Hohlraums zwischen den Seitenarmen, in dem das chirale Kation gebunden werden soll, verändern. Je größer der verwendete Substituent ist, desto höher sind die sterischen Anforderungen, die an das Gastmolekül gestellt werden müssen. Es kann nur noch dann stark im Inneren des Hohlraums gebunden werden, wenn die geometrischen Vorgaben des Rezeptors genau erfüllt werden. Dadurch sollte eine Erhöhung der Selektivität ermöglicht und eine Diskriminierung zwischen chiralen Kationen ermöglicht beziehungsweise vergrößert werden.

C₂-symmetrische Analoga der marinen Pseudopeptide wurden bezüglich ihrer Fähigkeit hin, Anionen selektiv zu binden, bereits erfolgreich untersucht. Basierend auf den von M. Schnopp mittels ¹H-NMR-Titrations vermessenen Klammern und der Interpretation der bestimmten Bindungskonstanten sollten weitere Rezeptoren entwickelt werden. Da der Thiazolrezeptor (**33**) die größte Affinität zu Anionen zeigte, sollten verschiedene Thiazolrezeptoren synthetisiert werden, deren Grundgerüste unterschiedliche Größen und Geometrien aufweisen (Abbildung 2.23). Die Valin-Einheit sollte durch einen *meta*-Aminobenzoesäure-Spacer ersetzt werden, wodurch der Hohlraum im Inneren der Klammer vergrößert werden kann (**46**). Bei den bereits durchgeführten Meßreihen wies der Rezeptor **30** mit *meta*-Aminobenzoesäure als Spacereinheit eine größere Selektivität auf als der Thiazolrezeptor mit Valineinheit, konnte allerdings auch nicht sehr stark Kationen binden. Durch die Kombination der Strukturelemente aus beiden Klammern sollte der neu entwickelte Rezeptor **46** eine vergleichsweise niedrigere Bindungsstärke aufweisen als der bereits vermessene

Thiazolrezeptor (**33**). Dafür sollte aber die Selektivität durch den Einsatz von *meta*-Aminobenzoesäure gesteigert werden können.

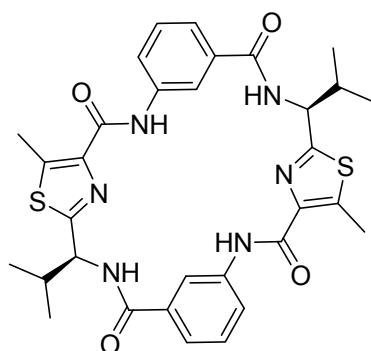
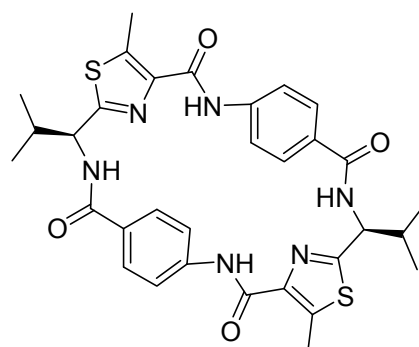
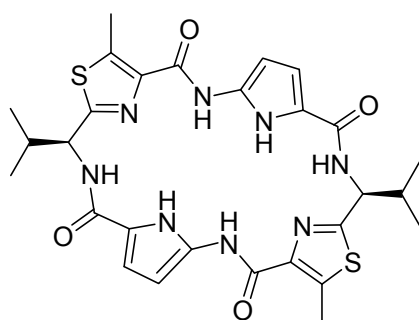
**46****47****48**

Abbildung 2.23: C₂-symmetrische, thiazolhaltige Zielmoleküle als Rezeptoren zur Anionen-erkennung.

Durch den Einsatz von *para*-Aminobenzoesäure als Spacer würde der Hohlraum im Inneren der Klammer schmäler werden. Außerdem würde die Lage der Amidprotonen verschoben werden, wodurch sich eine andere räumliche Anordnung der zur Anionenbindung benötigten freien Elektronenpaare ergeben würden (**47**). Auch dieser Einfluss sollte untersucht werden. Es sollten also selektiver kleinere Anionen gebunden werden. Außerdem sollte eine Pyrroleinheit als Spacer eingebaut werden (**48**). Durch diese Spacereinheit stehen dem Rezeptor nicht nur vier, sondern sechs Amidprotonen als Wasserstoffbrückendonatoren zur Verfügung, was mit einer höheren Bindungsstärke einhergehen sollte (Abbildung 2.23).

Da beim bereits vermessenen Thiazolrezeptor (**33**) die Selektivität relativ gering war, sollten sowohl die Pyrroleinheit als auch *para*-Aminobenzoesäure als Spacer anstelle des Valins in den Rezeptor mit der größten Selektivität, also dem Imidazolrezeptor (**31**), eingebaut werden (Abbildung 2.24), um die Bindungsstärke durch die Erhöhung der Anzahl der Amidprotonen zu verstärken beziehungsweise die Größe des Hohlraumes zu variieren und dadurch die Selektivität noch weiter zu verstärken.

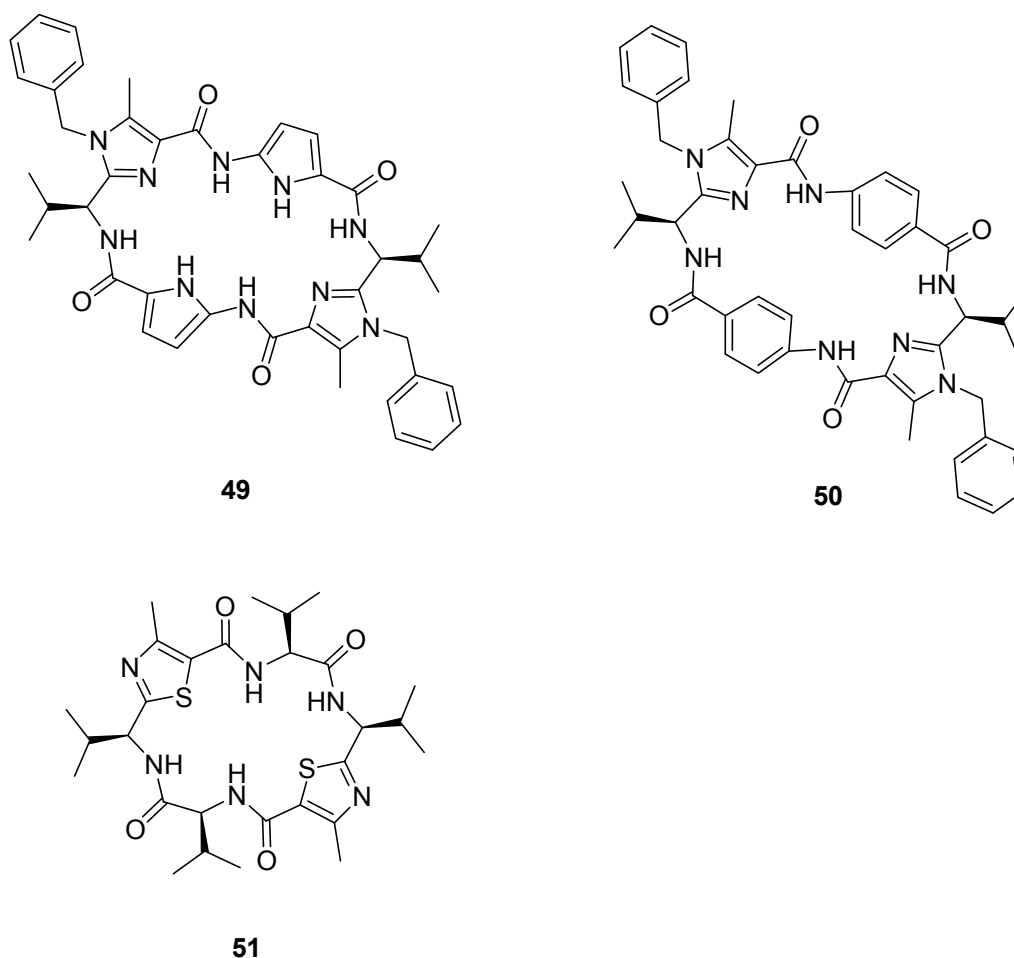
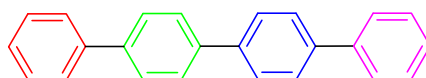


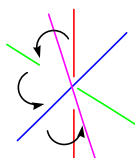
Abbildung 2.24: C₂-symmetrische, imidazol- und thiazolhaltige Zielmoleküle als Rezeptoren zur Anionenerkennung.

Desweiteren sollte die Azoleinheit so verändert werden, dass das bisher in den Hohlraum zeigende Heteroatom, ein Stickstoffatom, durch ein weniger basisches Schwefelatom ausgetauscht wird. Als Spacereinheit wurde Valin gewählt (**51**, Abbildung 2.24). Der Einfluss dieser Veränderung sollte durch die Aufnahme von ¹H-NMR-Titrationsen ebenfalls untersucht werden.

Eine weitere, bisher noch nicht untersuchte Fähigkeit der in dieser Arbeit synthetisierten, peptidhaltigen Makrocyclen kann darin bestehen, nicht nur eine, sondern mehrere Konfigurationen gezielt zu steuern. Ein System, in dem mehrere Konfigurationen nebeneinander existieren, ist ein Quartärphenylsystem (**52**), wie es in Abbildung 2.25 dargestellt ist. Die Phenylringe müssen um die sie verbindenden Einfachbindungen gegeneinander verdreht vorliegen, um eine möglichst geringe, sterische Abstoßung zu erfahren. Diese Drehung kann je Einfachbindung entweder nach links (M) oder nach rechts (P) erfolgen.

**52****Abbildung 2.25:** Quartärphenylsystem **52**.

Liegt dieses Quartärphenylsystem nicht fixiert vor, so gibt es keinen bevorzugten Drehsinn. Die drei chiralen Achsen können *MMM*-, *MMP*-, *MPM*-, *MPP*-, *PMP*- oder *PPP*-konfiguriert vorliegen und sich bei Raumtemperatur nicht messbar schnell ineinander umwandeln (Abbildung 2.26).

**Abbildung 2.26:** Schematische Darstellung des *MMM*-Diastereomers des Quartärphenylsystems **52**.

Wird das System so fixiert, dass eine freie Drehung nicht mehr möglich ist, so können sich die Diastereomere nicht mehr ineinander umwandeln. Mehrere Diastereomere sollten dann nebeneinander vorliegen, ohne sich ineinander umwandeln zu lassen. Wenn es gelingt, durch Prädeterminierung chirale Informationen auf das Quartärphenylsystem zu übertragen, sollte es möglich sein, ausschließlich ein Diastereomer mit vorhersagbarem Drehsinn zu synthetisieren. Aufgrund dieser Überle-

gungen sollte das Quartärphenylsystem **53** dargestellt werden (Abbildung 2.27), welches in der Lage ist, als Substituent an eine C_2 -symmetrische Klammer angebracht zu werden.

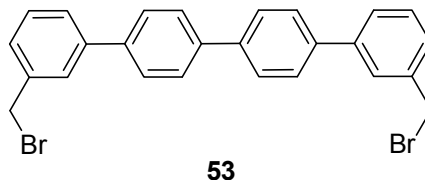


Abbildung 2.27: Zielmolekül: Quartärphenylsystem **53**.

Diese C_2 -symmetrischen, imidazolhaltigen Klammer sollte die chirale Informationen in Form von chiralen Aminosäureresten tragen. Da das Quartärphenylsystem (**53**) sterisch nicht sehr flexibel ist und deshalb sehr hohe sterische Ansprüche an das zugrunde liegende Klammergerüst stellt, sollten die in Abbildung 2.28 dargestellten, teilweise bekannten Klammern (bekannt: **54** und **56**, neu: **55**) synthetisiert und als Grundgerüste ausprobiert werden. Die Bestimmung der Konfigurationen der erfolgreich durchgeführten Synthese von **57** sollte NMR-spektroskopisch erfolgen (Abbildung 2.29).

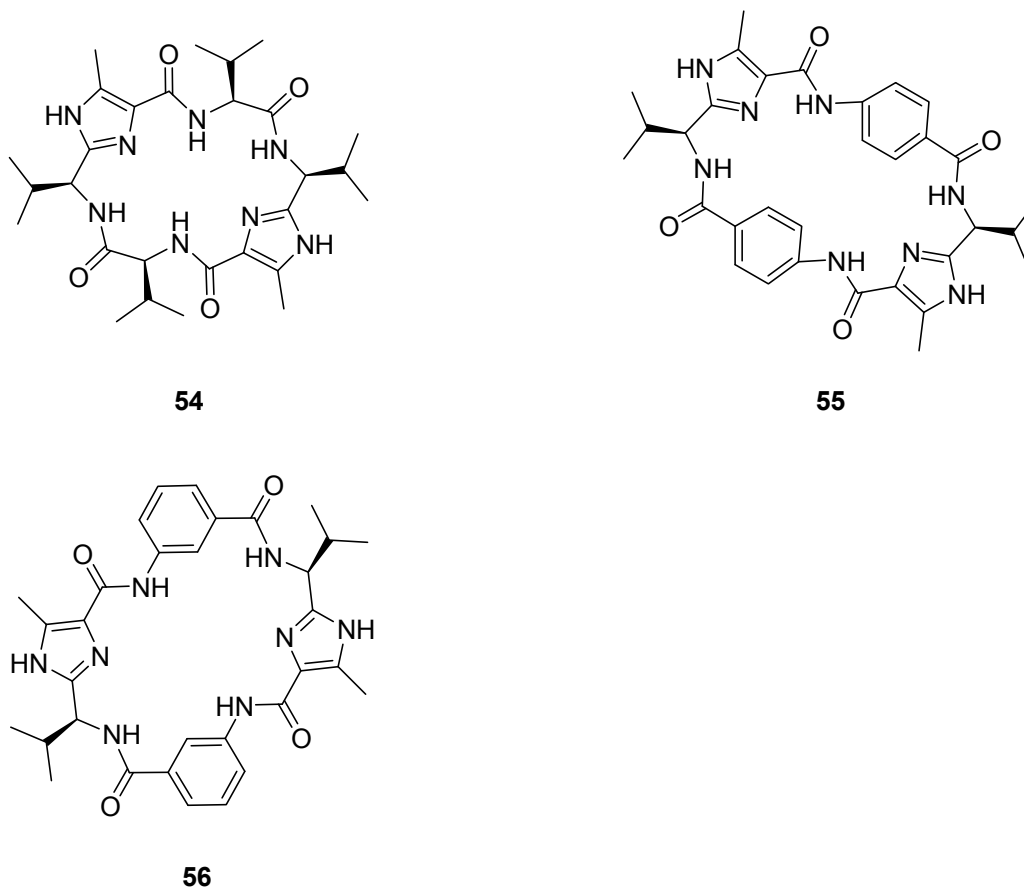


Abbildung 2.28: C_2 -symmetrische Zielmoleküle: Mögliche Grundgerüste zur Überbrückung mit einem Quartärphenylsystem.

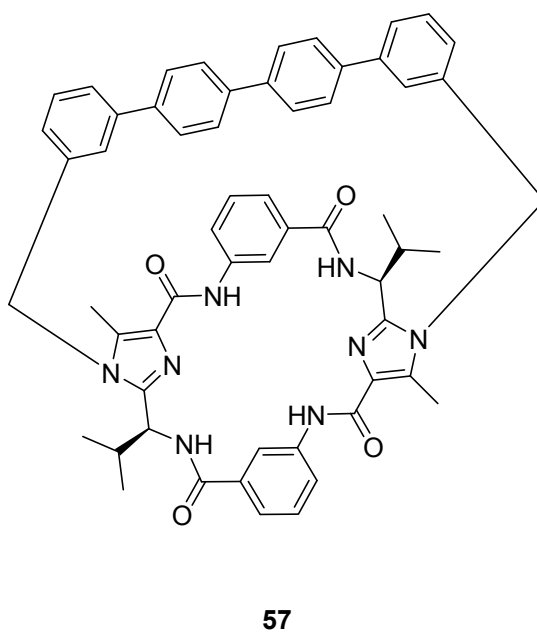


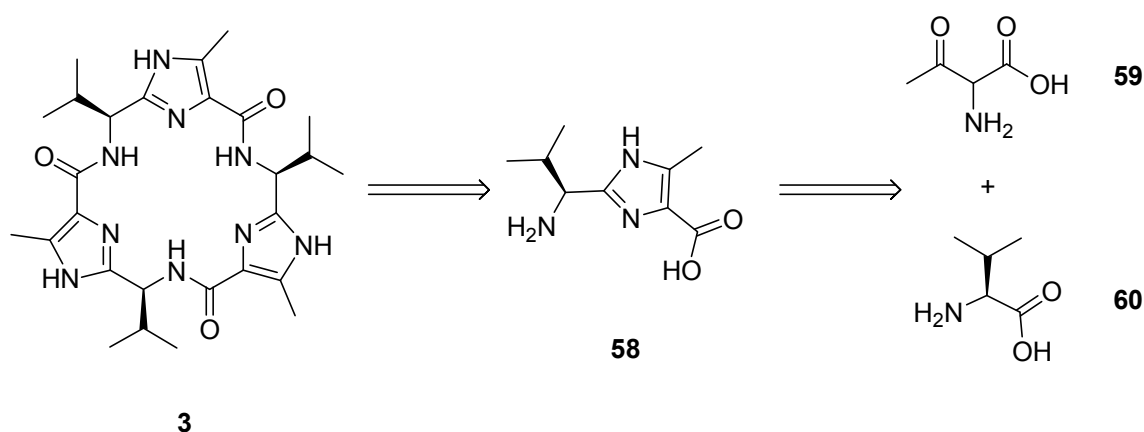
Abbildung 2.29: Zu untersuchendes Quartärphenylsystem **57** auf Peptidbasis.

3 Experimenteller Teil

3.1 Synthese der Plattformen 3 und 38

3.1.1 Synthese der Plattform 3

Das Grundgerüst der Plattform **3** besteht aus einem C_3 -symmetrischen Pseudohepta-peptid. Retrosynthetisch können die drei Peptidbindungen gespalten und die Plattform in drei gleiche heterocyclische Monomerbausteine zerlegt werden. Der Heterocyclus ist das mit chiralen Aminosäureresten substituierte Imidazol **58**, das auf der natürlichen Aminosäure *L*-Valin **60** und einer α -Amino- β -ketocarbonsäure **59** (Schema 3.1) basiert.^[11,10]

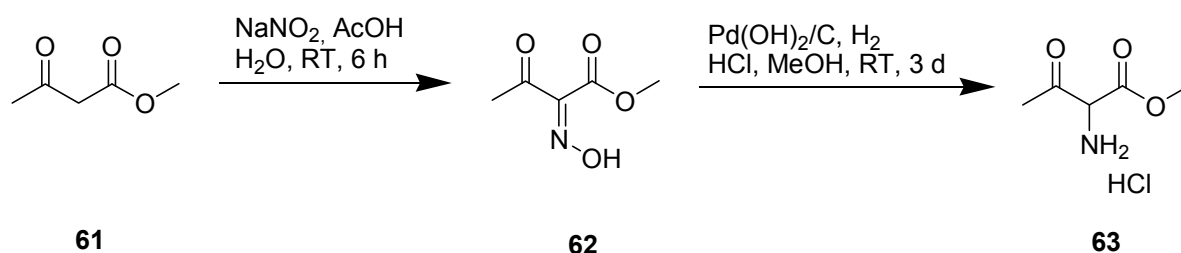


Schema 3.1: Wichtige Zwischenstufen der Retrosynthese der entschützten Imidazol-plattform **3**.

Der Synthese des geschützten Imidazolbausteins liegt die *Z*-geschützte Aminosäure *L*-Valin (**64**) zugrunde. Die *Z*-Schutzgruppe ist sowohl im sauren als auch im basischen Milieu stabil und kann durch Reduktion auf sehr schonende Weise abgespalten werden. Die Stabilität gegenüber Säuren und Basen ist Voraussetzung für die Cyclisierung zum Imidazol, da sowohl 7 M methanolische Ammoniak-Lösung als auch Trifluoressigsäure verwendet werden.

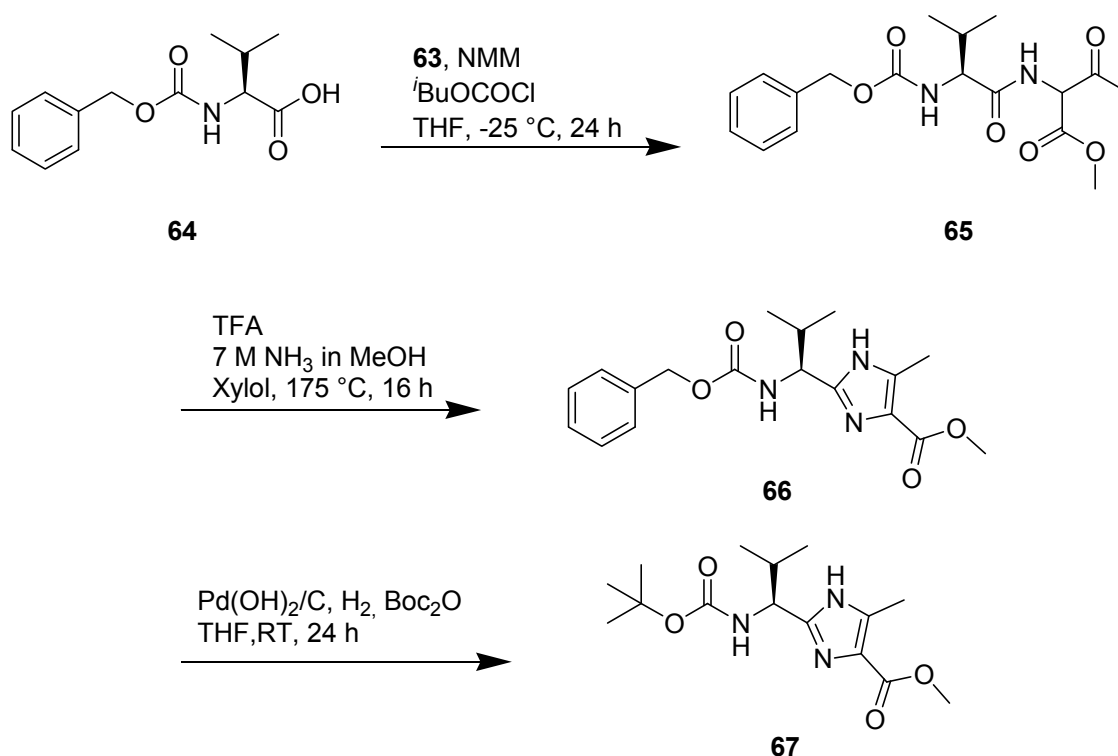
Die *Z*-geschützte Aminosäure *L*-Valin (**64**) wurde mit α -Amino- β -oxobutansäuremethylesterhydrochlorid (**63**), das aus Acetessigsäuremethylester (**61**) in zwei Stufen

gewonnen wurde,^[78] gekoppelt.^[11] Der Ester **61** wurde im Sauren mit Natriumnitrit umgesetzt, und es entstand ein 2-Hydroxyimino-Derivat (**62**). Im nächsten Schritt wurde das Hydroxyimino-Derivat **62** in Methanol im sauren Medium mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle als Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre zum Amin reduziert. Das Produkt wurde in Form des Ammoniumsalzes (**63**) als weißer Feststoff erhalten (Schema 3.2).



Schema 3.2: Synthese des Aminoketoesters **63**.

Die Kupplung des Aminoketoesters **63** mit Z-geschütztem *L*-Valin (**64**) zur Vorstufe **65** des Imidazols erfolgte über eine Aktivierung der Säuregruppe des Valins durch Umsetzung mit *iso*-Butyloxychlorformiat und *N*-Methylmorpholin (Schema 3.3).

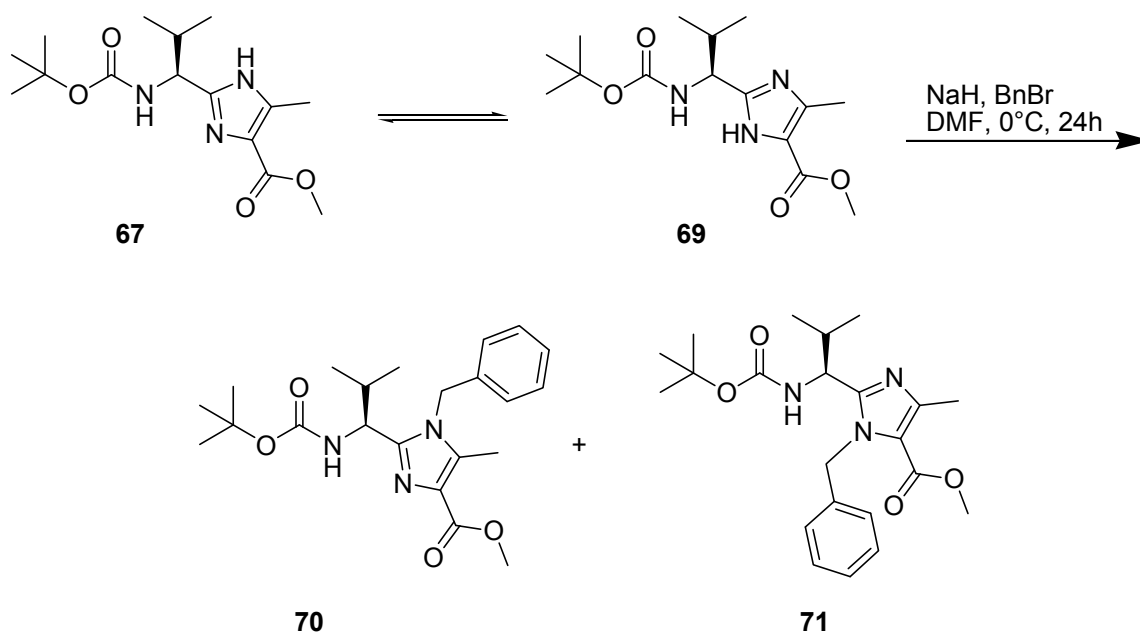


Schema 3.3: Synthese des Imidazols **67**.

Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man einen weißen Feststoff mit einer Ausbeute von 62 %. Das Amidoketon **65** wurde zum Imidazol **6** mit einer Ausbeute von 64 % cyclisiert, indem es in Xylol mit 7 M Ammoniak-Lösung in Methanol und Trifluoressigsäure umgesetzt wurde.

Die Synthese der Plattform beginnt mit der Schützung der NH-Gruppe des Imidazols. Diese Schutzgruppe ist sowohl im sauren als auch im basischen Milieu beständig und lässt sich einfach durch Hydrierung entfernen.^[79] Außerdem ist nach der Schützung des Imidazols eine säulenchromatographische Trennung der gebildeten Regioisomere **70** und **71** möglich. Dies ist von entscheidendem Vorteil, da ausschließlich das Regioisomer **70** benötigt wird (Schema 3.4).

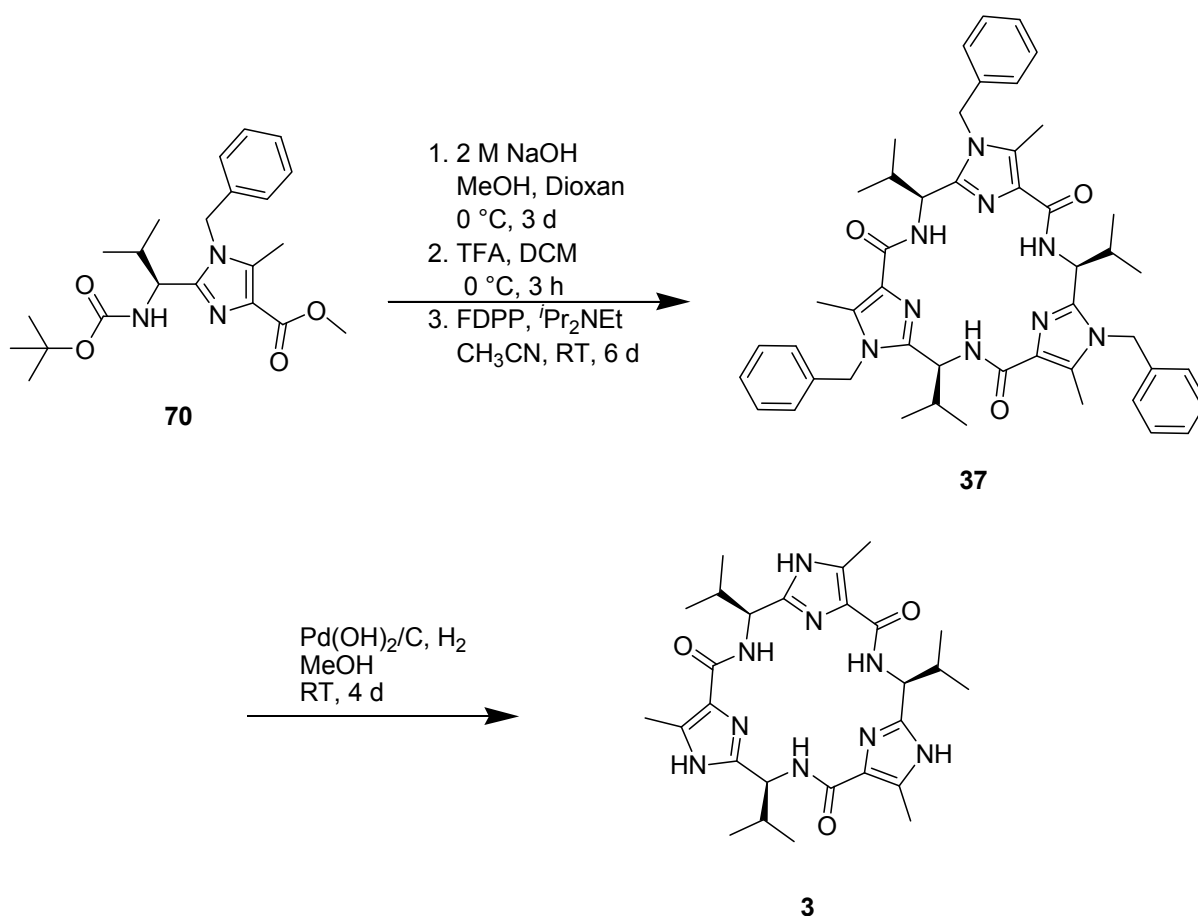
Bevor die Einführung der Benzylschutzgruppe durchgeführt werden konnte, musste die Z-Schutzgruppe des Amins von **66** durch eine zur Benzylgruppe orthogonalen Schutzgruppe ausgetauscht werden. Hierfür wurde die Boc-Schutzgruppe gewählt. Dieser Austausch der Schutzgruppe konnte in einem Schritt durchgeführt werden, indem das Imidazol **66** in THF bei Raumtemperatur gelöst und unter Wasserstoffatmosphäre mit Boc-Anhydrid umgesetzt wurde (Schema 3.3). Der Austausch der Schutzgruppe gelang ohne weitere Probleme mit 95 % Ausbeute.



Schema 3.4: Einführung der Benzylschutzgruppe am Imidazol unter kinetischer Kontrolle.

Zur Einführung der Benzylschutzgruppe wurde das Monomer **67** mit Benzylbromid im Basischen umgesetzt (Schema 3.4). Die nucleophile Substitution wurde bei 0 °C in DMF unter kinetischen Bedingungen mit Natriumhydrid als starker Base durchgeführt, wobei sich hauptsächlich das gewünschte Regioisomer **70** bildete. Die Isomere ließen sich gut säulenchromatographisch voneinander trennen. Die Ausbeute des gewünschten Isomers **70** betrug 72 % in Form eines weißen Feststoffs.

Vor der Kopplung dreier Monomereinheiten zur Plattform müssen das Amin und die Carboxylgruppe des Bausteins **70** entschützt werden (Schema 3.5).^[10,79] Der Methyl-ester wurde bei 0 °C mit 2 M Natronlauge in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gespalten. Die freie Säure wurde mit 100 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten. Danach wurde die Säure in Methylenchlorid bei 0 °C mit Trifluoressigsäure umgesetzt, um die Boc-Schutzgruppe zu entfernen. Das Produkt lag in Form des weißen Ammonium-Trifluoracetat-Salzes vor.



Schema 3.5: Entschützung des Imidazolbausteins **70**, anschließende Trimerisierung zur Plattform **37** und deren Entschützung zur freien Plattform **3**.

Anschließend erfolgte die Synthese der Plattform **37**. Da die Plattform sich aus drei gleichen Monomerbausteinen zusammensetzt und C_3 -Symmetrie besitzt, kann die Reaktion in diesem Fall als Eintopfreaktion durchgeführt werden. Als Kupplungsreagenz wurde Pentafluorphenyldiphenylphosphinat (FDPP) verwendet. Das entschützte Monomer wurde in absolutem Acetonitril unter Argonatmosphäre in Gegenwart der Hünigbase und des Kupplungsreagenz sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bei hoher Verdünnung mit einer 0.05 M Reaktionslösung gearbeitet, um eine begünstigte Bildung des cyclisierten Trimers zu gewährleisten. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde die Plattform **37** in Form eines weißen Feststoffs mit einer für diesen makrocyclischen Reaktionstyp akzeptablen Ausbeute von 40 % erhalten. Der letzte Schritt der Synthese ist die reduktive Abspaltung der Benzylschutzgruppen der Imidazole. Dies gelang unter Wasserstoffatmosphäre in Methanol. Nach vier Tagen konnte die entschützte Imidazolplattform **3** mit einer Ausbeute von 82 % als weißer Feststoff erhalten werden. Eine weitere Reinigung war nicht nötig. Die freie Imidazolplattform ist das Grundgerüst für substituierte Plattformen, deren Synthesen in Kapitel 3.2 beschrieben werden.

Die Synthese der Plattform **3** ist bereits literaturbekannt, und die Produkte wurden im Arbeitskreis Haberhauer charakterisiert.^[11] Auf eine vollständige Charakterisierung der einzelnen Zwischenstufen ist deshalb verzichtet worden. Als Nachweis der jeweiligen Zwischenprodukte genügten die Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren sowie die Bestimmung der R_f -Werte. Dies gilt im Folgenden für alle Synthesen dieser Arbeit, die literaturbekannt sind. Für alle weiteren, neu dargestellten Produkte ist – soweit möglich – eine vollständige Analytik durchgeführt worden.

Plattform **37** wurde im Rahmen dieser Arbeit sehr oft synthetisiert, da sie das Grundgerüst für alle substituierten Plattformen dieser Arbeit darstellt. Die Ausbeute von bis zu 40 % lag zwar im akzeptablen Bereich, eine Optimierung der Reaktionsbedingungen bot sich dennoch an. Dabei wurden in verschiedenen Ansätzen einzelne Reagenzien gezielt ersetzt. Tabelle 3.1 fasst die jeweils veränderten Reaktionsbedingungen sowie die erzielten Ergebnisse zusammen. Bei Ansatz 4 wurde das Kupplungsreagenz (in Verbindung mit einer Änderung des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur) verändert. Es wurde das Mukaiyama-Reagenz (MR) gewählt, da damit gute Ergebnisse bei der Darstellung von thiazolhaltigen Klammern erzielt

werden konnten (vergleiche Kapitel 3.5). Bei Ansatz 3 wurden die Reaktionsbedingungen nicht verändert, dafür wurden In^{3+} -Salze zur Reaktionslösung gegeben. In Vorversuchen, die im Arbeitskreis Haberhauer durchgeführt wurden, konnte bei Zugabe von In^{3+} -Ionen zur Plattform **37** mittels ^1H -NMR-Spektroskopie die Einlagerung von In^{3+} -Ionen im Grundgerüst der Plattform nachgewiesen werden. Deshalb wurde erhofft, dass die Ionen bei der Synthese der Plattform einen Templateffekt ausüben können und dadurch die Ausbeute des Trimers gesteigert wird. Allerdings konnten die Ausbeute des Trimers bei keinem der durchgeführten Versuche gesteigert werden. Die Verwendung von Dimethylformamid anstelle von Acetonitril als Lösungsmittel lieferte das gewünschte Trimer in nur 10 % Ausbeute, da als Hauptprodukt das Tetramer zu 75 % gebildet wurde (Ansatz 2). Seine Identifizierung erfolgte durch die Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrums sowie massenspektrometrisch. Das Amidproton des Trimers weist eine Tieffeldverschiebung von $\delta = 8.51$ ppm in Form eines Dubletts auf.^[11] Im aufgenommenen ^1H -NMR-Spektrum des isolierten Tetramers erscheint das Dublett des Amidprotons dagegen bei einer Verschiebung von $\delta = 7.56$ ppm.^[80] Im Massenspektrum ließ sich der erwartete protonierte Produktpeak des Tetramers bei $m/z = 1076.6088$ (berechnet: $m/z = 1076.6112$) beobachten. Bei diesem Versuch wurde das eigentliche Ziel, die Ausbeuteoptimierung des Trimers, nicht erreicht. Dafür ist es gelungen, die bisher höchste Ausbeute an Tetramer zu synthetisieren. Das bisher beste, erreichte Verhältnis von Trimer zu Tetramer lag bei 2:1. Dies wurde durch die Zugabe von $\text{NH}_4^+\text{PF}_6^-$ erreicht, allerdings sank die Gesamtausbeute auf 30 %.^[16] Eine Erklärung für das im Rahmen dieser Arbeit beobachtete Phänomen konnte nicht gefunden werden. Da das Tetramer für diese Arbeit nicht benötigt wurde, wurde auf eine intensivere Untersuchung verzichtet.

Ansatznummer	Kupplungsreagenz	Metall-ion	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute Trimer [%]	Verhältnis Trimer : Tetramer
1	FDPP	//	CH_3CN	25	40	n. b.
2	FDPP	//	DMF	25	10	2:15
3	FDPP	In^{3+}	CH_3CN	25	0	n. b.
4	MR	//	CDCl_3	80	10	n. b.

Tabelle 3.1: Zusammenfassung der Reaktionsbedingungen bei Optimierungsversuchen bei der Darstellung der Plattform **37**.

3.1.2 Synthese der Plattform 38

Als weitere C_3 -symmetrische Plattform sollte **38** hergestellt werden (Abbildung 3.1). Die Retrosynthese ist analog der Retrosynthese der Imidazolplattform **3**, mit dem Unterschied, dass statt des Imidazolbausteins drei Thiazole als Monomereinheiten verwendet werden. Diese lassen sich auf *L*-Valin (**60**) und eine α -Brom- β -ketocarbonsäure zurückführen.

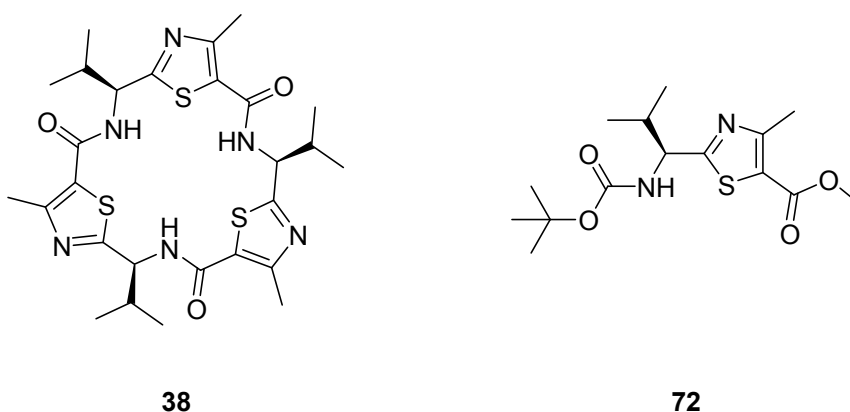
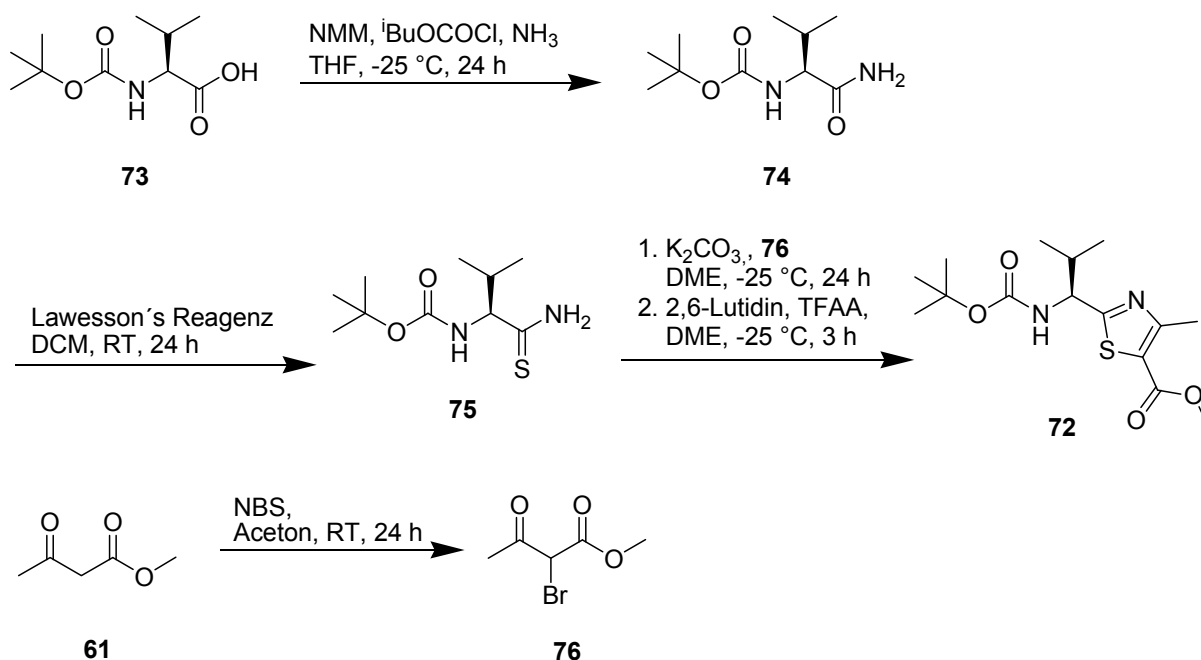


Abbildung 3.1: Thiazolplattform **38** und deren Grundbaustein **72**.

Die Synthese des Thiazols **72** verläuft auf einem etwas anderen Weg (Schema 3.6) als die Synthese des Imidazolbausteins **70**. Zuerst wurde das literaturbekannte Thioamid **75** dargestellt.^[81] Die Überführung von Boc-*L*-Valin (**73**) in das entsprechende Amid **74** durch den Zusatz von *N*-Methylmorpholin, *iso*-Butyloxychlorformiat und Ammoniak in Tetrahydrofuran wurde mit einer Ausbeute von 98 % erfolgreich durchgeführt. Anschließend wurde das Amid **74** in das Thioamid **75** überführt, indem **74** einen Tag mit Lawesson's Reagenz in Methylenchlorid gerührt wurde. Das Produkt wurde als weißer Feststoff nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 66 % isoliert. Parallel dazu wurde Acetessigsäuremethylester (**61**) auf literaturbekannten Weg bei Raumtemperatur mit *N*-Bromsuccinimid bromiert.^[82] Da eine säulenchromatographische Reinigung nicht möglich war, wurde das Produkt **76** durch eine fraktionierende Destillation isoliert. Allerdings liegen die Siedepunkte des unsubstituierten Eduktes (**61**), des Produktes (**76**) sowie des mehrfach bromierten Nebenproduktes sehr nahe beieinander, so dass sich die Destillation als nicht

einfach erwies. Das Produkt (**76**) konnte in genügender Reinheit mit einer Ausbeute von 25 % als farbloses Öl erhalten werden.

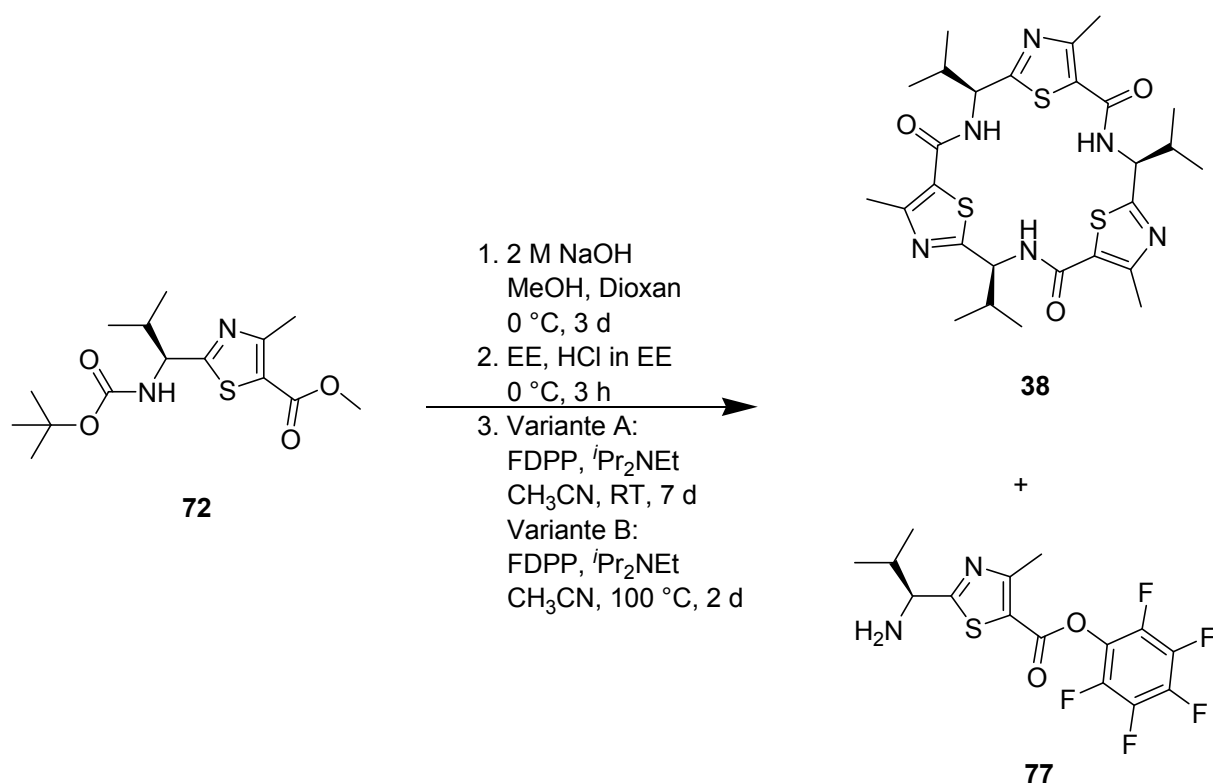


Schema 3.7: Darstellung des Thiazolbausteins **72**.

Als letzter Schritt wurden das Thioamid **75** und der bromierte Ketoester **76** zum Thiazol cyclisiert.^[17] Zunächst wurden die beiden Edukte mit Kaliumcarbonat bei 0 °C zum Hydroxydihydrothiazol umgesetzt. Anschließend wurde ohne vorherige Reinigung Wasser unter der Einwirkung von 2,6-Lutidin und Trifluoressigsäureanhydrid eliminiert. Das Thiazol **72** konnte nach einer säulenchromatographischen Reinigung mit einer Ausbeute von 74 % isoliert werden.

Danach wurden sowohl der C- als auch der N-Terminus von **72** mit Natronlauge beziehungsweise mit Trifluoressigsäure geschützt. Die Umsetzungen gelangen mit einer Ausbeute von jeweils annähernd 100 % (Schema 3.8a). Die Makrocyclisierung zur Plattform hingegen erwies sich als schwierig. Mit FDPP als Kupplungsreagenz konnte das gewünschte Produkt **38** bei Raumtemperatur nach sieben Tagen massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Eine Reinigung und Isolierung war nicht möglich, da sich das Produkt nicht in ausreichender Menge bildete. Als Hauptprodukt konnte der Pentafluorphenylester **77** isoliert werden, der sich nicht weiter

cyclisieren ließ. Durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C konnte ebenfalls kein Produkt erhalten werden.



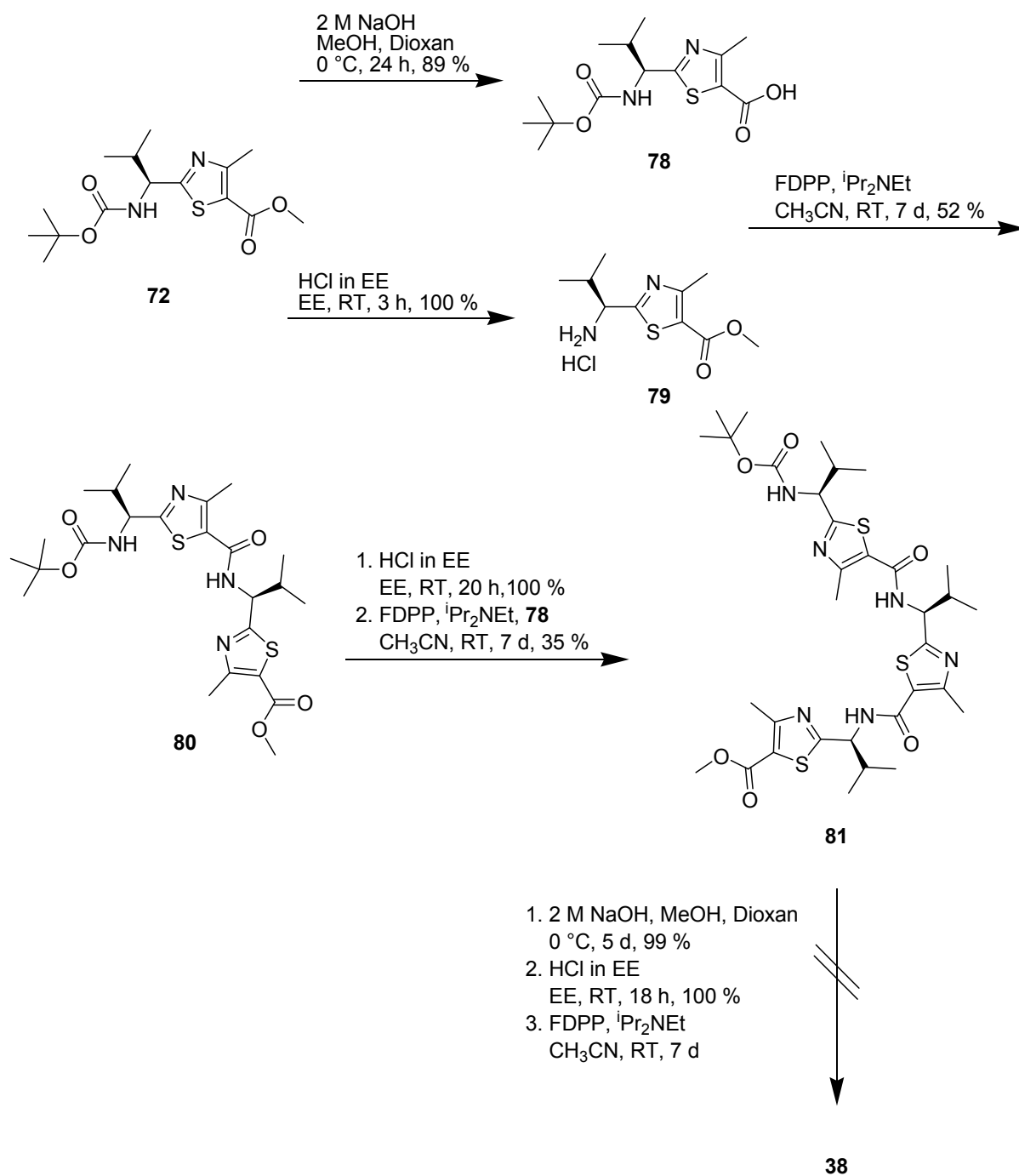
Schema 3.8a: Syntheseversuch zur Darstellung der Thiazolplattform **38**.

Auch die Verwendung alternativer Kupplungsreagenzien (PyBOP, DPPA) sowie die Variation der Reaktionsbedingungen führten nicht zum gewünschten Produkt. Die Bedingungen der unterschiedlichen Ansätze der Synthese der Plattform **38** sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Ansatz	Kupplungsreagenz	Lösungs- mittel	Temperatur [°C]	Dauer [d]	Ergebnis
1	FDPP	CH ₃ CN	25	7	[a,b]
2	FDPP	CH ₃ CN	100	7	[b]
3	PyBOP	DMF	25	7	//
4	<i>iso</i> -Butyloxychlorformiat	THF	-40	1	//
5	Mukaiyam-Reagenz	CHCl ₃	80	7	[b]
6	DPPA	DMF	25	7	//

Tabelle 3.2: Zusammenfassung der Reaktionsbedingungen der unterschiedlichen Ansätze der Synthese der Plattform **38**. [a] Als Hauptprodukt entstand der Pentafluorphenylester **77**. [b] Das Produkt konnte massenspektrometrisch im Rohprodukt nachgewiesen werden.

Da es nicht gelang, die Plattform in einer Eintopfsynthese auf dem einfachsten Weg zu synthetisieren, sollte sie in einzelnen Schritten über das Dimer **80** und das Trimer **81** aufgebaut werden, bevor die Cyclisierung in hoher Verdünnung erfolgen sollte. Die einzelnen Stufen und deren Ausbeuten sind in Schema 3.8b dargestellt. Alle Synthesestufen gelangen in genügender Reinheit und in akzeptablen Ausbeuten. Einzig die abschließende Kupplung zur Plattform mit FDPP als Kupplungsreagenz gelang nicht. Andere Kupplungsreagenzien wurden nicht getestet, da die nochmalige Synthese der Vorstufen zu viel Zeit in Anspruch genommen hätte, die Erfolgsaussichten jedoch gering waren. Aus zeitlichen Gründen wurde deshalb die Synthese der Plattform nicht weiter verfolgt, und die geplanten CD- und UV/Vis-Titrations mit Metallkationen konnten nicht durchgeführt werden.

Schema 3.8b: Syntheseversuch zur Darstellung der Thiazolplattform **38**.

3.2 Darstellung der modifizierten Plattformen

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden sechs unterschiedlich substituierte Plattformen synthetisiert. Sie setzen sich aus dem Grundgerüst **3** und jeweils drei gleichen Seitenarmen zusammen (Abbildung 3.2).

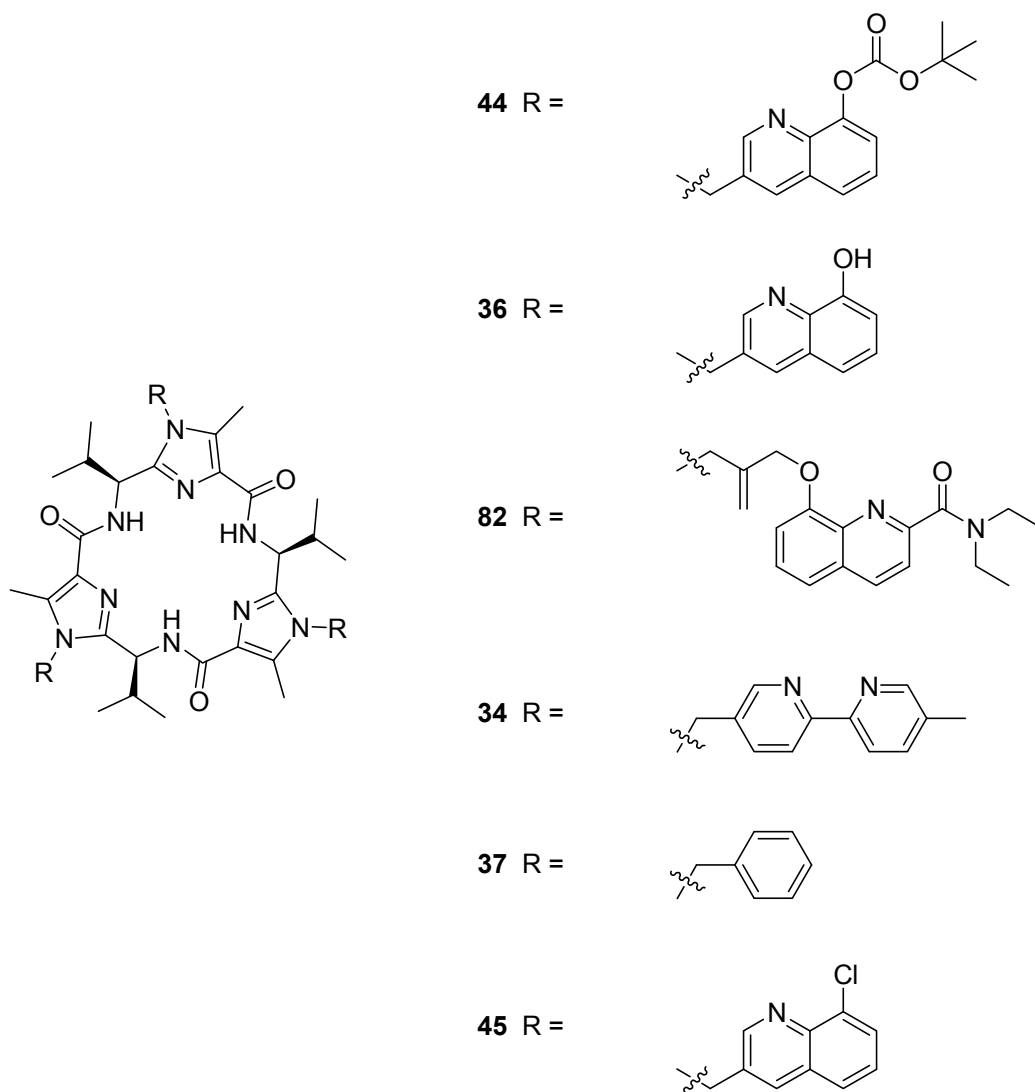
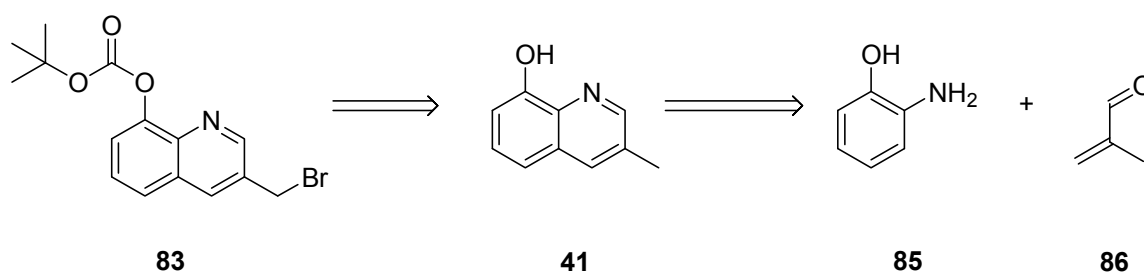


Abbildung 3.2: Synthetisierte C_3 -symmetrische Plattformen.

Plattform **37** wurde im Rahmen der Synthese der freien Imidazolplattform **3** hergestellt (vergleiche Kapitel 3.1.1). Um die unterschiedlich substituierten Plattformen herzustellen, wurde jeweils die freie Imidazolplattform **3** als Ausgangssubstanz verwendet. Die Seitenarme der unterschiedlichen Plattformen wurden im Vorfeld in

Form ihrer in Benzylstellung beziehungsweise in Allylstellung halogenierten Derivate hergestellt^[83] und jeweils an **3** durch nucleophile Substitution angebracht. Hierfür standen drei mögliche Synthesewege zur Verfügung. Variante A stellt die Umsetzung der Edukte in Acetonitril unter Rückfluss mit Kaliumcarbonat als Base unter thermodynamischer Kontrolle dar. Variante B unterscheidet sich von Variante A nur durch die Wahl der Base. Anstelle von Kaliumcarbonat wird die weichere Base Cäsiumcarbonat verwendet. Variante C wird unter kinetischen Reaktionsbedingungen bei 0 °C durchgeführt. Als Lösungsmittel wird DMF verwendet, als starke, harte Base Natriumhydrid. Die Wahl der Reaktionsbedingungen richtet sich nach der Empfindlichkeit der eingesetzten Bausteine. Eine Vorhersage, welche Variante die geeignetste Wahl darstellt, kann in der Regel nicht getroffen werden. Diese Variationsmöglichkeiten der Reaktionsbedingungen bestehen auch bei der Benzylierung des Imidazolbausteins **70** (Kapitel 3.1.1) und bei der Substitution von C₂-symmetrischen Imidazolkammern (vergleiche Kapitel 3.5). Verbindung **36** stellt die Boc-entschützte Form von **44** dar.

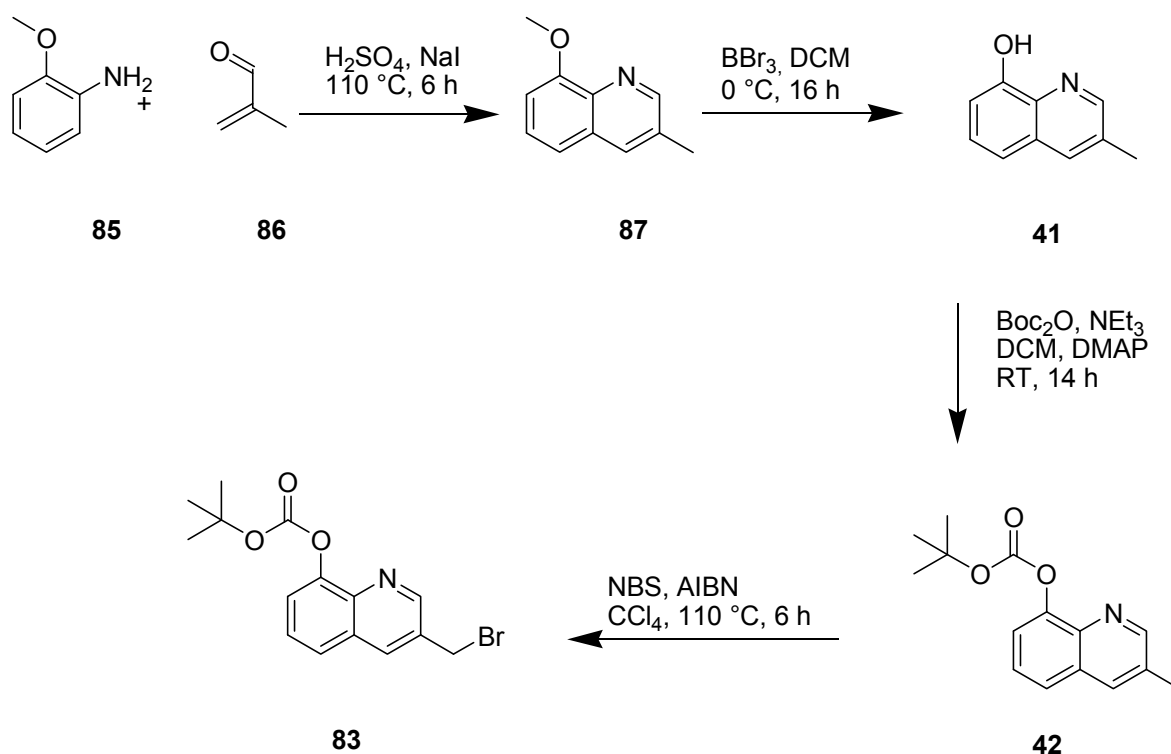
Zur Herstellung von **36** musste zuerst Baustein **83** dargestellt werden, der sich auf das freie Hydroxychinolin **41** zurückführen lässt. Dieses wird aus *ortho*-Anisidin (**85**) und Methacrolein (**86**) aufgebaut (Schema 3.9).



Schema 3.9: Retrosynthese des geschützten Hydroxychinolinbausteins **83**.

Um den Seitenarm **83** zu synthetisieren, wurden die Edukte **85** und **86** in einer Skraup-ähnlichen Reaktion in Gegenwart von Natriumiodid unter Rückfluss in Schwefelsäure erhitzt. Nach Neutralisation und säulenchromatographischer Reinigung konnte das methoxygeschützte Hydroxychinolin **87** in einer Ausbeute von 50 % als brauner Feststoff erhalten werden. Im Anschluss wurde die Methoxygruppe nach literaturbekanntem Verfahren^[79] mit Bortribromid abgespalten. Das ungeschützte

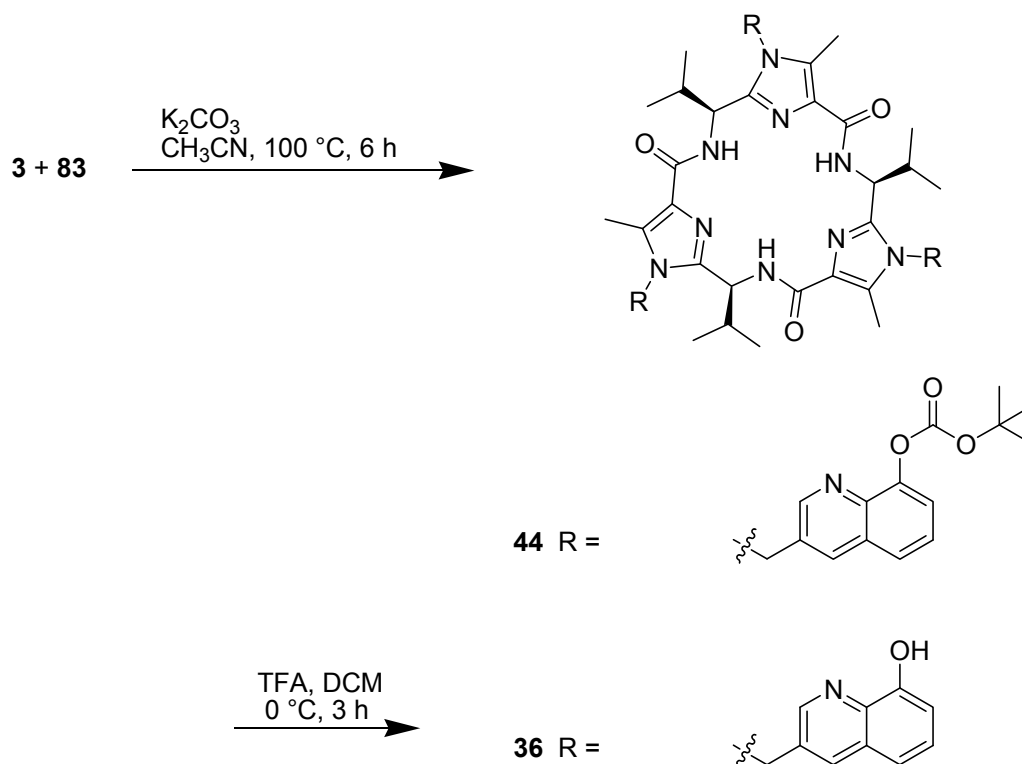
Rohprodukt **84** wurde nach einer wässrigen Aufarbeitung mit Boc-Anhydrid, DMAP und Triethylamin umgesetzt, um die Boc-Gruppe als neue Schutzgruppe einzuführen. Diese Umschüttung ist nötig, da die anschließende Bromierung der Methylgruppe des Methoxy-geschützten Bausteins mit *N*-Bromsuccinimid im Arbeitskreis Haberhauer nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Eine Reinigung der entschützten Zwischenstufe **41** erwies sich als schwierig, eine säulenchromatographische Reinigung konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, weshalb auf eine Reinigung verzichtet wurde. Die Reinigung des Boc-geschützten Hydroxychinolins **42** konnte ohne Probleme durchgeführt werden. Das Produkt konnte als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 97 % erhalten werden. Die NBS-Bromierung der Methylgruppe verlief ohne Probleme, und nach säulenchromatographischer Reinigung konnte ein weißer Feststoff (**83**) mit einer Ausbeute von 31 % gewonnen werden.



Schema 3.10: Darstellung des Seitenarms **83**.

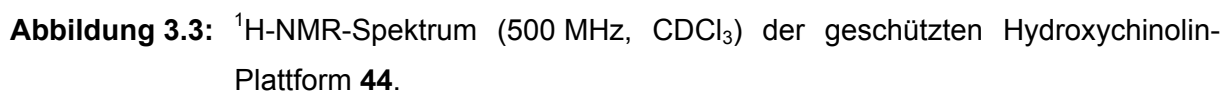
Die Einführung des Seitenarms **83** und seine anschließende Entschüttung stellen die letzten Schritte der Synthese der Plattform **36** dar (Schema 3.11). Der Seitenarm **83** wurde nach Variante A an die entschüttzte Plattform **3** angebracht. Die modifizierte,

geschützte Plattform **44** ist ein weißer Feststoff, der nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 56 % erhalten werden konnte.



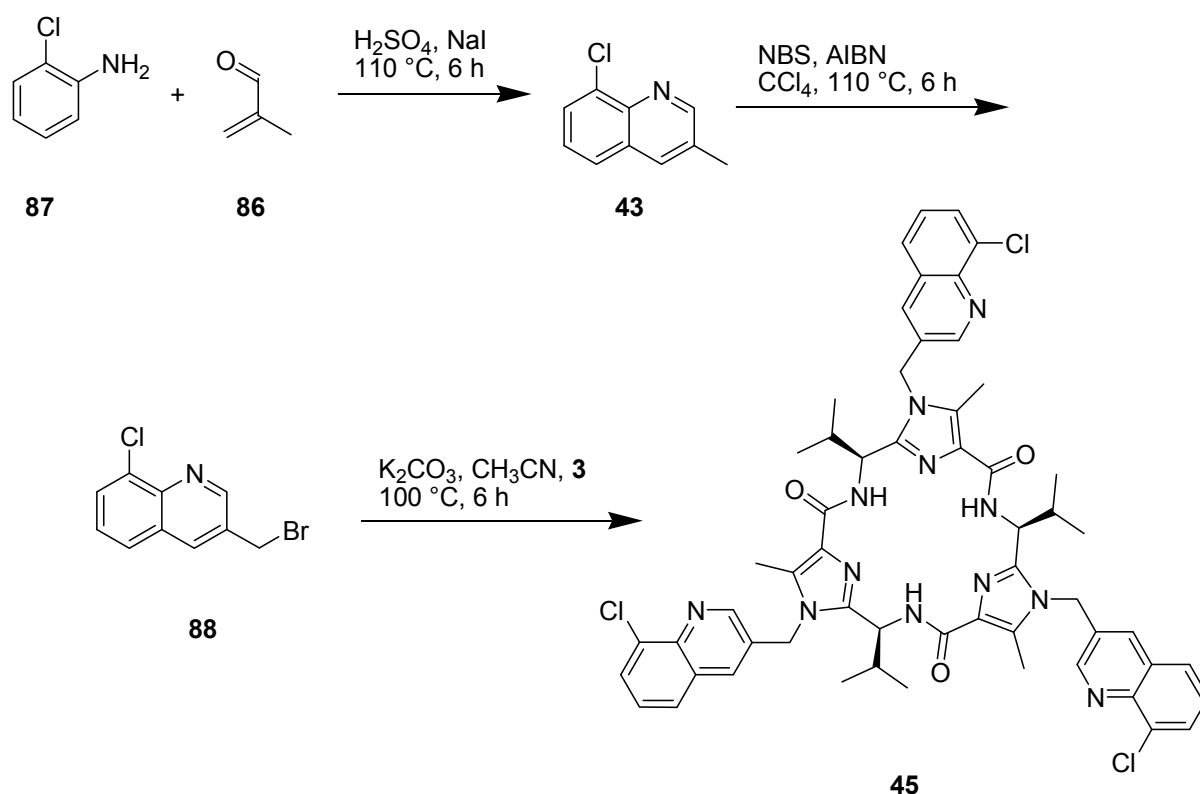
Schema 3.11: Darstellung des sechszähligen Liganden **36** durch Modifizierung der Plattform **3**.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **44** (Abbildung 3.3) zeigt neben den Protonensignalen des Grundgerüsts Multipletts im aromatischen Bereich, zwei Singulets bei $\delta = 1.58$ ppm und $\delta = 2.44$ ppm sowie zwei Dubletts bei $\delta = 5.30$ ppm und $\delta = 5.38$ ppm. Das erste Singulett belegt die Existenz der Boc-Schutzgruppe, das zweite Singulett stammt von den Methylgruppen der Imidazole. Die Dubletts stammen von den diastereotopen Protonen der Methylengruppe, die die Chinolinseitenarme mit der Plattform verbindet. Aufgrund der deutlichen Aufspaltung der Protonen der Methylengruppen sowie den schön aufgespaltenen Dubletts der Valin-Methylgruppen bei $\delta = 0.96$ ppm und $\delta = 1.05$ ppm kann auf eine perfekte C_3 -Symmetrie der synthetisierten Plattform geschlossen werden. Die drei Monomereinheiten zeigen magnetische Äquivalenz.



Auf einem ähnlichen Weg wurde Plattform **45** synthetisiert. Der Chinolinseitenarm **43** lässt sich ebenfalls in einer der Skraup-Synthese ähnlichen Reaktion unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen, ausgehend von *ortho*-Chloranilin (**87**), synthetisieren (Schema 3.12). Er konnte mit einer Ausbeute von 14 % als braunes Öl erhalten werden. Anschließend wurde der Baustein nach Wohl-Ziegler bromiert. Das Produkt **88** lag nach säulenchromatographischer Reinigung als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 69 % vor. Allerdings konnten weder ein vollständiger Umsatz

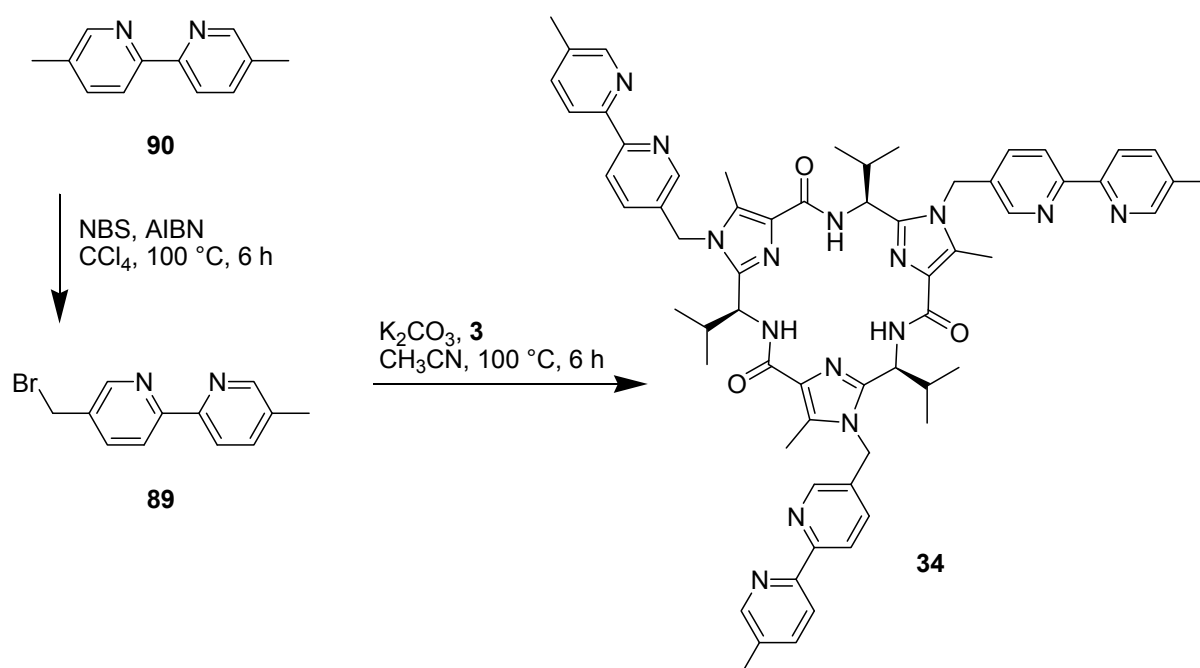
noch eine vollständige Abtrennung des Produkts vom Edukt erreicht werden. Bei der anschließenden Umsetzung zur Plattform wurde deshalb ein Produktgemisch aus einfach bromiertem Produkt (**88**) neben nicht bromiertem Edukt (**43**) in großen Überschuss eingesetzt. Dies ist möglich, da das unbromierte Molekül unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht mit Plattform **3** reagieren kann und sich bei der folgenden säulenchromatographischen Reinigung problemlos abtrennen lässt. Die Kupplung des bromierten Bausteins **88** erfolgte mit Kaliumcarbonat als Base und in Acetonitril unter Rückfluss. Die Isolierung der Plattform **45** gelang mit einer Ausbeute von 59 %. Das Produkt war ein weißer Feststoff.



Schema 3.12: Darstellung der Chinolin-Plattform **45**.

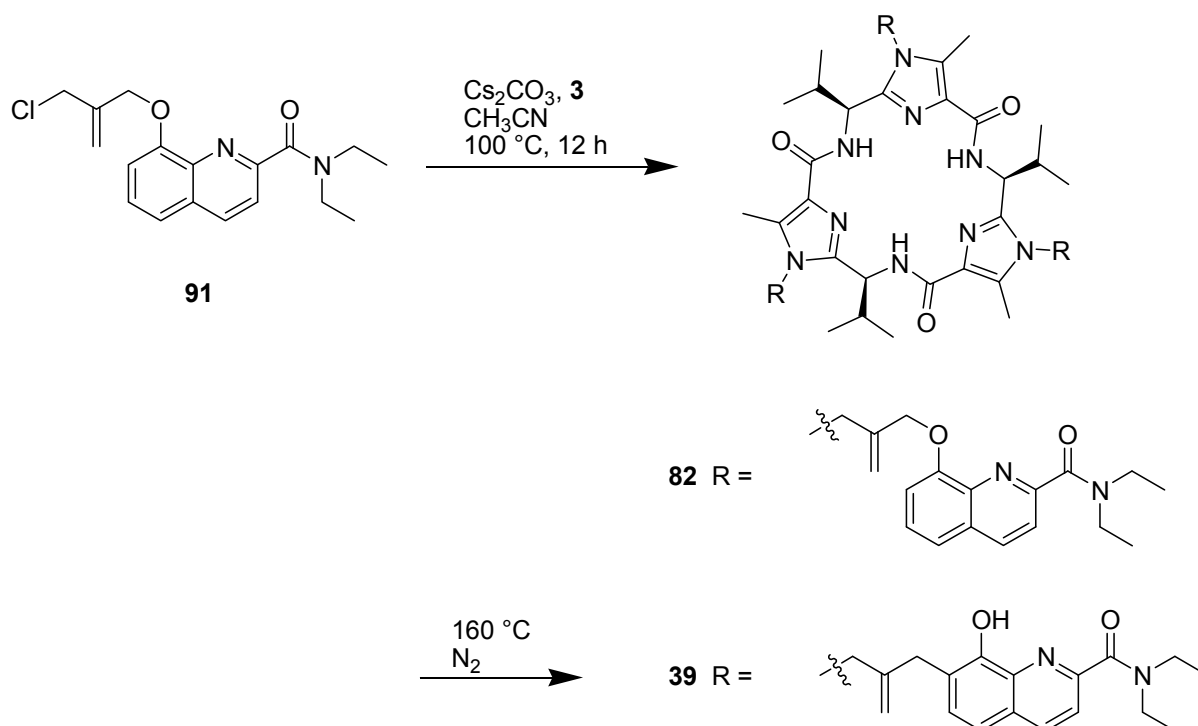
Abbildung 3.4 zeigt das aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum von **45**. Es liegt magnetische Äquivalenz der drei Imidazolbausteine beziehungsweise der Chinolinseitenarme vor. Wie erwartet, spalten die Valin-Protonen im Bereich von $\delta = 1.00\text{ ppm}$ in zwei Dubletts auf. Die Methylenprotonen sind bei $\delta = 5.32\text{ ppm}$ und $\delta = 5.43\text{ ppm}$ als zwei Dubletts zu beobachten. Die aromatischen Protonen im Tieffeld zeigen die erwartete Aufspaltung in ein Triplett, zwei Dubletts und zwei Singuletts sowie deren

Nachweis der Bildung des Produkts wurde anhand des R_f -Werts und eines Vergleichs des ^1H -NMR-Spektrums mit den Literaturdaten geführt.^[11]



Schema 3.13: Darstellung des sechszähligen Liganden **34**.

Für die Synthese von Plattform **39** wird Baustein **91** als chloriertes Reagenz benötigt. Dieser wurde im Rahmen einer Kooperation mit dem Arbeitskreis Albrecht der RWTH Aachen nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert.^[84] Die Umsetzung der Vorstufen **91** und **3** zu Plattform **82** (Schema 3.14) sowie die sich anschließende Verwendung der freien Hydroxychinolin-Plattform **39** als Chelatligand zur Darstellung verschiedener Metallkomplexe und deren Untersuchung wurde im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt. Die Synthese der substituierten Plattform **82** gelang nach der Reaktionsführung nach Variante B mit einer Ausbeute von 41 %. Das Produkt wurde als brauner Feststoff erhalten. Die Überführung in die freie Plattform **39** durch eine dreifache Claisen-Umlagerung wurde bei $165\text{ }^\circ\text{C}$ unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.



Schema 3.14: Darstellung des sechszähligen Liganden **39**.

Plattform **82** wies ebenfalls perfekte C_3 -Symmetrie auf. Diese lässt sich durch die Aufnahme des ^1H -NMR-Spektrums belegen (Abbildung 3.5). Die Aufspaltung der Methylprotonen der Valinreste in zwei Dubletts ist deutlich zu erkennen. Die Aufspaltung der Methylenprotonen in ebenfalls zwei Dubletts kann beobachtet werden, auch wenn das Signal des hochfeldverschobenen Protons bei $\delta = 4.74 - 4.80\text{ ppm}$ durch ein weiteres Protonensignal überlagert ist. Zudem lässt sich die Symmetrie an der magnetischen Äquivalenz der Hydroxychinolinseitenarme erkennen. Für alle drei Seitenarme gibt es nur einen gemeinsamen Signalsatz.

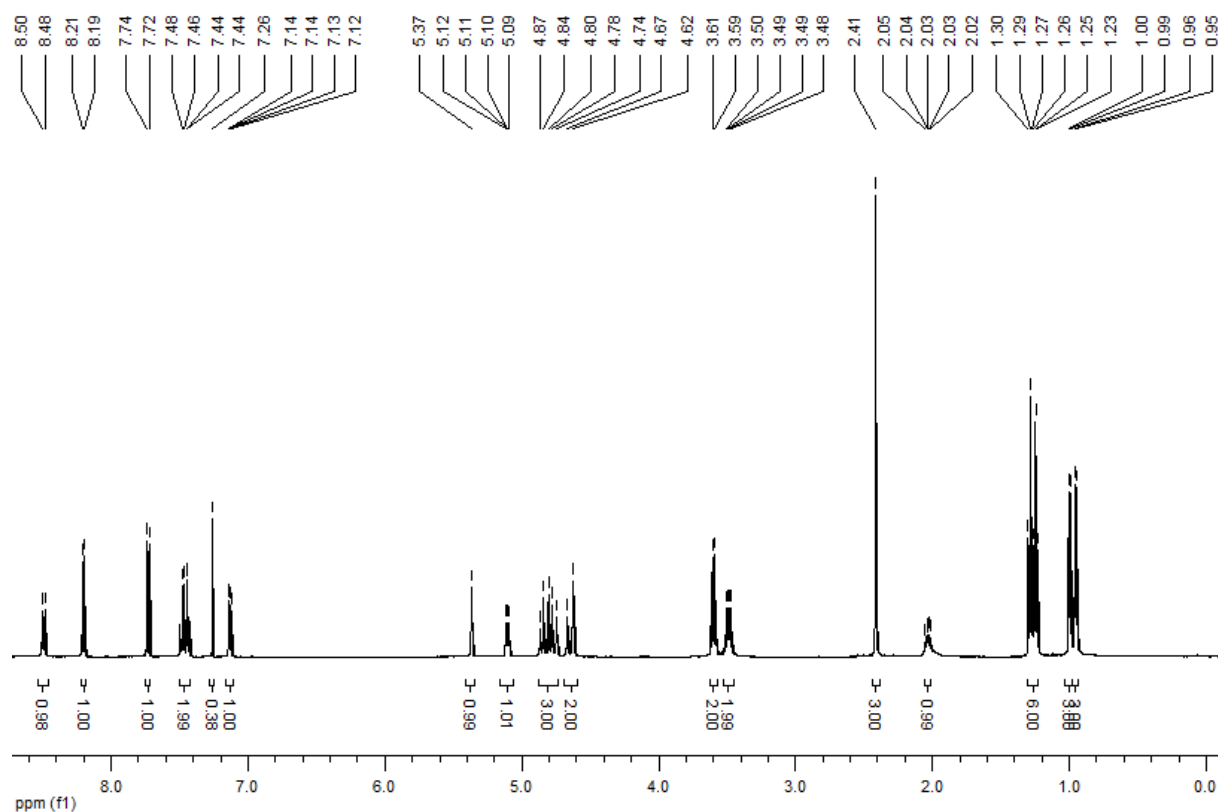


Abbildung 3.5: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3) der geschützten Hydroxychinolin-Plattform **82**.

3.3 Diastereoselektive Darstellung oktaedrischer Metallkomplexe

3.3.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Dieser Teil der vorliegenden Doktorarbeit beschäftigt sich mit der diastereoselektiven Darstellung von oktaedrischen Metallkomplexen. Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierte, modifizierte Plattform **34**, die freie Hydroxychinolinplattformen **36** und **39** sowie bekannte Amido-Bipyridin-Plattform **35** (Abbildung 3.6) sollten als sechszählige Chelatliganden eingesetzt werden sollten.

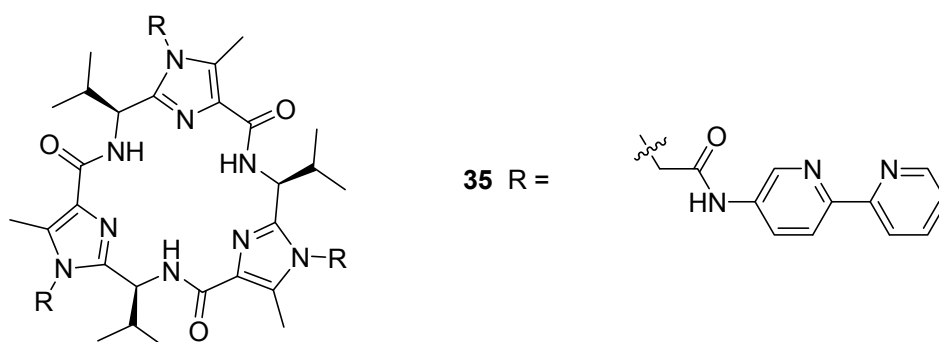


Abbildung 3.6: Plattform **35**.

Die Bildung der Komplexe sollte mittels Absorptionsspektroskopie sowie massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Da alle vier Plattformen C_3 -symmetrisch sind und chirale Aminosäureeinheiten im Grundgerüst besitzen, sind die Konfigurationen an den Metallzentren prädeterminiert. Es sollte daher bevorzugt nur ein Stereoisomer gebildet werden, welches durch die Aufnahme von CD-Spektren nachgewiesen werden kann. Aus den Spektren kann die Konfiguration eindeutig bestimmt werden. Eine quantitative Aussage über das Ausmaß der Diastereoselektivität lässt sich allerdings aufgrund der CD-Spektren nicht treffen. Um zu beweisen, dass es sich um Chelatkomplexe handelt, bei denen das Metallzentrum durch die sechs Heteroatome der Seitenarme koordiniert ist und nicht durch die Stickstoffatome des Grundgerüsts, wurden zudem CD- und UV/Vis-Titrationsexperimente mit Plattform **37** durchgeführt und die jeweiligen Massenspektren aufgenommen. Diese Plattform besitzt keine Koordinationsstellen an ihren Seitenarmen und sollte demnach keine Komplexe mit Metallionen bilden. Ausnahmen können jedoch bei der Zugabe von Cu^{2+} -Ionen oder

ähnlichen Metallionen auftreten, wie es bereits im Arbeitskreis Comba beobachtet und untersucht worden ist.^[25]

Zur Darstellung der Komplexe wurde ein standardisiertes Titrationsverfahren angewendet, um die Möglichkeit eines Vergleichs der Experimente zu gewährleisten und gleichzeitig die Möglichkeit zur Berechnung der Affinitätskonstante K_a aus den aufgenommen Absorptionstitrationen zu erhalten. Es wurden 10^{-5} molare Stammlösungen der Rezeptoren angesetzt. Die Konzentrationen der Metallsalzlösungen (Triflate, Nitrate, Trifluoracetate oder Tosylate) betrugen 0.2 mmol/l. Als Lösungsmittel hierfür dienten die Stammlösungen der jeweils zu vermessenden Plattform. Bei den Plattformen **34**, **35** und **37** wurde reines Acetonitril als Lösungsmittel verwendet. Im Falle der Hydroxychinolin-Liganden **36** und **39** wurde Methanol als Lösungsmittel gewählt und zusätzlich 0.2 mmol/l Natronlauge als Base zugefügt, um eine vollständige Deprotonierung der Hydroxygruppen zu gewährleisten. Es wurden bei allen Titrationsen jeweils 21 Messpunkte bei 20 °C aufgenommen. Die Aufnahme der UV/Vis- und CD-Spektren erfolgte an einem Jasco J-815-Spektropolarimeter, an welches ein Jasco ATS-443-Titrationsautomat angeschlossen ist. Es wurden 2.5 ml der Rezeptorlösung in einer Glasküvette vorgelegt. Anschließend erfolgte die Zugabe der Metallsalzlösungen durch den Titrationsautomaten in 10 - 50 µl-Schritten mit einem Startpunkt von 0.20 Äquivalenten und einem Endpunkt von 3.33 Äquivalenten. Nach jeder Zugabe wurde die Reaktionslösung zwei Minuten gerührt, bevor die CD- und UV/Vis-Spektren aufgenommen wurden. Eine Überprüfung der Genauigkeit des neu eingeführten Titrationsautomaten wurde zu Beginn der Titrationsreihen durch eine manuelle Aufnahme einzelner Titrationsexperimente durchgeführt. Der Vergleich der automatisch aufgenommenen Spektren mit den manuell aufgenommenen Spektren zeigte keine signifikanten Abweichungen.

3.3.2 Theoretische Grundlagen des Circular dichroismus

Mit Circular dichroismus (CD) kann die optische Aktivität asymmetrischer Moleküle in Lösung untersucht werden.^[85,31] Linear polarisiertes Licht bewegt sich in einer Ebene fort (d.h. zweidimensional), während sich circular oder elliptisch polarisiertes Licht als Spirale im Raum vorstellen lässt. Ein Betrachter, der in die Lichtquelle schaut, sähe bei rechts-polarisiertem Licht einen elektrischen Vektor, der sich im Uhrzeigersinn dreht, während ein links-polarisierter Vektor gegen den Uhrzeigersinn rotiert. Chirale Moleküle zeigen unterschiedliches Absorptionsverhalten in Abhängigkeit von der circularen Polarisation des Lichtes. Die Absorption von rechts-circular polarisiertem Licht (AR) und links-circular polarisiertem Licht (AL) ist nicht identisch. Dieses unterschiedliche Absorptionsverhalten dient als Nachweis für Chiralität.

Für alle chiralen Moleküle gilt, dass die Differenz AL-AR ungleich Null (so genannte positive oder negative Cottoneffekte) ist. Dieses Verhalten wird als Circular dichroismus bezeichnet. CD-Banden können positiv oder negativ sein und treten nur in einem Wellenlängenbereich auf, für den auch Absorptionsbanden im UV/Vis-Spektrum existieren. Liegt ein Enantiomerenüberschuss vor, so können positive und negative Cottoneffekte im Spektrum beobachtet werden. Je größer der beobachtete Cottoneffekt ist, desto selektiver ist die betrachtete Reaktion beziehungsweise desto reiner liegt ein Enantiomer vor. Bei nicht chiralen Molekülen oder racemischen Gemischen ist die Differenz AL-AR hingegen gleich Null, diese Verbindungen weisen keine optische Aktivität auf.

3.3.3 Mathematische Herleitung der rechnerischen Bestimmung der Komplexbildungskonstante K_a und der Job-Plot-Diagramme

Für einen 1:1-Komplex kann nach folgenden Überlegungen mit Hilfe nicht-linearer Regression die Bindungskonstante aus der Verschiebung und Veränderung der Intensität der Absorptionsmaxima oder Cottoneneffekte in den CD- beziehungsweise den UV/Vis-Spektren bestimmt werden.^[86] Auch durch die Bestimmung der chemischen Verschiebung bei der Auswertung von ^1H -NMR-Titrationsexperimenten, die ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit mit anderen Wirt-Gast-Systemen durchgeführt wurden (vergleiche Kapitel 3.4 und 3.6), kann nach den folgenden Überlegungen eine Komplexbindungskonstante bestimmt werden. Durch die Zugabe von Metallionen erfährt ein im UV/Vis-Spektrum beobachtetes Absorptionsmaximum eines freien Liganden eine Intensitätserniedrigung oder eine Bandenverschiebung, da die Konzentration des ungebundenen Liganden in dem Maße abnimmt, in dem sich der 1:1-Komplex bildet. Im gleichen Maße sollte ein neues Absorptionsmaximum entstehen, welches dem neu bildenden Komplex zugeordnet werden kann. Für dieses Gleichgewicht gilt folgende Gleichung:



mit

R	=	Rezeptor
S	=	Substrat
RS	=	Komplex

Die Bildungskonstante K_a lässt sich mit Hilfe des Massenwirkungsgesetzes wie folgt beschreiben:

$$\begin{aligned} K_a &= [\text{RS}] / ([\text{R}] \cdot [\text{S}]) \\ &= [\text{RS}] / (([\text{R}]_0 - [\text{RS}]) \cdot ([\text{S}]_0 - [\text{RS}])) \end{aligned} \quad (2)$$

mit:	[R]	=	Rezeptorkonzentration
	[R] ₀	=	Anfangskonzentration des Rezeptors
	[S]	=	Substratkonzentration
	[S] ₀	=	Anfangskonzentration des Substrats
	[RS]	=	Komplekonzentration

Wird Gleichung (2) nach [RS] aufgelöst, ergibt sich folgende Gleichung:

$$[RS] = 0.5([R]_0 + [S]_0 + K_a)^{-1} \cdot (0.25([R]_0 + [S]_0 + K_a)^2 - [R]_0 \cdot [S]_0)^{0.5} \quad (3)$$

Unter der Voraussetzung, dass sich das Gleichgewicht der Komplexbildung zum Zeitpunkt der Messung eingestellt hat, entsprechen die beobachteten Absorptions-Maxima den Mittelwerten des freien und komplexierten Rezeptors. Das beobachtete Absorptionsmaximum ist definiert als:

$$A_{\text{obs}} = \chi_S \cdot A_0 + \chi_{RS} \cdot A_{RS} \quad (4)$$

mit:	A _{obs}	=	beobachtete Absorption
	A ₀	=	Absorption des freien Rezeptors
	A _{RS}	=	Absorption des Komplexes
	χ _S	=	[S]/([S]+[RS]) = ([S] ₀ -[RS])/[S] ₀
		=	[RS]/([S]+[RS]) = [RS]/[S] ₀

In Abhängigkeit der Konzentration des Komplexes lässt sich die Veränderung der Absorption mit Gleichung (5) ausdrücken:

$$A_{\text{obs}} = (A_0 - (A_0 - A_{RS}) / [S]_0) \cdot [RS] \quad (5)$$

Die Differenzen der Verschiebung lassen sich wie folgt beschreiben:

$$\Delta A = A_{\text{obs}} - A_0 \quad (6)$$

$$\Delta A_{\text{max}} = A_0 - A_{RS} \quad (7)$$

mit:

$$\Delta A = \text{komplexinduzierte Absorption}$$

$$\Delta A_{\max} = \text{Sättigungs-Absorption}$$

Durch das Einsetzen der Gleichungen (5) und (7) in Gleichung (6) erhält man Gleichung (8):

$$\Delta A_{\text{obs}} = (\Delta A_{\max}/[S_0]) \cdot [RS] \quad (8)$$

Setzt man Gleichung (8) in Gleichung (3) ein, so erhält man die Änderung der Absorption A_{obs} in Abhängigkeit von der Komplexbildungskonstante K_a und der Sättigungsabsorption ΔA_{\max} :

$$\Delta A_{\text{obs}} = (\Delta A_{\max}/[S_0]) \cdot (0.5([R_0] + [S_0] + K_a^{-1}) - (0.25([R_0] + [S_0] + K_a^{-1})^2 - [R_0] \cdot [S_0])^{0.5}) \quad (9)$$

Die Komplexbildungskonstante K_a , die Änderung der Absorption A_{obs} und die Sättigungsabsorption ΔA_{\max} werden mittels nichtlinearer Regression bestimmt.

Für die freie Enthalpie ΔG gilt:

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K_a$$

mit:

$$R = \text{allgemeine Gaskonstante}$$

$$= 8.315 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

$$T = \text{Temperatur}$$

Es ist Voraussetzung für die Berechnung der Affinitätskonstante K_a , dass ein 1:1-Komplex vorliegt. Um die Stöchiometrie eines Komplexes zu bestimmen, können sogenannte Job-Plot-Titrations durchgeführt werden. Dazu werden Lösungen von Rezeptor und Substrat in unterschiedlichen, stöchiometrischen Zusammensetzungen hergestellt und vermessen, deren Gesamtkonzentration jedoch konstant bleibt:

$$[R_0] + [S_0] = \text{konst.}$$

Es bilden sich unterschiedliche Rezeptor-Substrat-Komplexe, für die sich folgendes Gleichgewicht formulieren lässt:



mit: m, n = Stöchiometriefaktoren

Aus den unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen ergeben sich unterschiedliche Komplexkonzentrationen $[RS]$. Daher resultieren auch unterschiedliche Absorptionsmaxima. Wird nun $[R_0] \cdot \Delta A$ gegen den Molenbruch x_S der Ausgangskonzentration an Substrat $x = [S_0]/([R_0] + [S_0])$ aufgetragen, so erhält man eine parabelförmige Kurve. Diese besitzt ein Absorptionsmaximum bei:

$$x_{\max} = n/(m+n)$$

Anhand der Lage des Maximums kann die Stöchiometrie des vorliegenden Komplexes bestimmt werden. Liegt das Absorptionsmaximum bei $x = 0.5$, so entspricht die Stöchiometrie des vorliegenden Komplexes einer 1:1-Stöchiometrie. Eine Berechnung der Komplexbildungskonstante K_a wird nach Gleichung (9) möglich.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Rechenwege wurden für eine Absorptionstitration hergeleitet. Sie lassen sich aber sowohl auf CD- als auch auf ^1H -NMR-Titrationsexperimente übertragen. Statt der Veränderung der Absorptionsmaxima wird die Veränderung der molaren Elliptizität beziehungsweise die maximale Verschiebung der Protonensignale untersucht und daraus K_a berechnet. Die Rechnungen wurden mit Hilfe des Computerprogramms Sigma-Plot 9.0 durchgeführt.

3.3.4 Untersuchung der diastereoselektiv gebildeten, oktaedrischen Metallkomplexe modifizierter C_3 -symmetrischer Imidazol-plattformen

Zuerst wurden Titrationsexperimente mit Plattform **37** durchgeführt. Diese Plattform hat Phenylreste als Seitenarme, die keine Heteroatome oder freie Elektronenpaare besitzen und somit auch nicht als Koordinationsstellen für Metallkationen dienen können. Im CD-Spektrum sind zwei positive Cottoneneffekte bei $\lambda = 236$ nm und bei $\lambda = 195$ nm sowie zwei negative Cottoneneffekte bei $\lambda = 252$ nm und bei $\lambda = 215$ nm zu sehen. Das negative Signal bei $\lambda = 252$ nm lässt sich auf die Phenylreste zurückführen.^[87] Im UV/Vis-Spektrum existieren zwei Absorptionsmaxima bei $\lambda = 237$ nm und $\lambda = 208$ nm, die auf das Grundgerüst ($\lambda = 208$ nm) und auf die Phenylreste ($\lambda = 237$ nm) zurückzuführen sind.^[88] Bei der Zugabe von Zn^{2+} - und Ca^{2+} -Ionen konnte keine relevante Veränderung der aufgenommenen CD- und UV/Vis-Spektren beobachtet werden (Abbildung 3.7). Dies lässt darauf schließen, dass sich keine Metallionen in das Grundgerüst der Plattform einlagern. Auch eine Wechselwirkung dieser Kationen mit den Phenylresten kann ausgeschlossen werden.

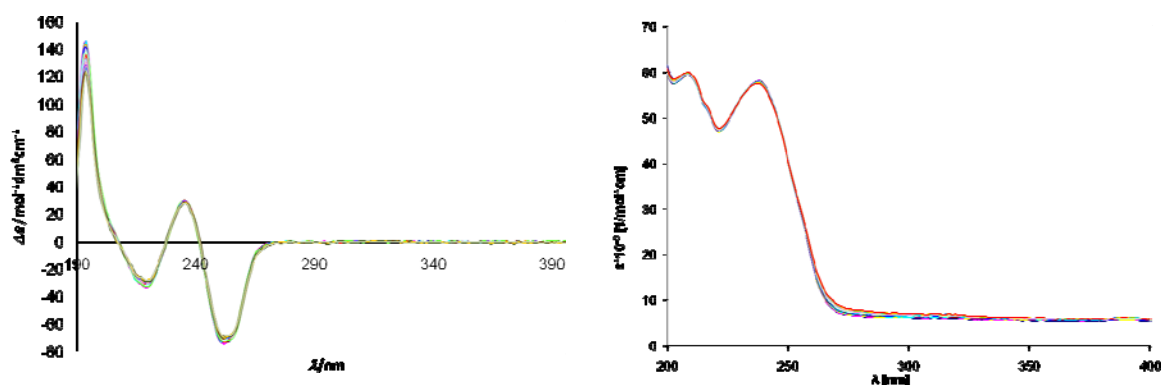


Abbildung 3.7: CD-Spektrum (links) und UV-Spektrum (rechts) der Titrationsreihe der Phenyl-Plattform **37** mit Zn^{2+} -Kationen.

Im Gegensatz dazu kann bei der Zugabe von Cu^{2+} - und Hg^{2+} -Ionen eine Veränderung sowohl des CD- als auch des UV/Vis-Spektrums beobachtet werden (Abbildung 3.8). Die Intensität der Cottoneneffekte nimmt ab, was sich besonders deutlich am Beispiel des positiven Cottoneneffekt bei $\lambda = 195$ nm zeigt. Das Signal

nimmt um mehr als den Faktor Hundert ab. Der Cottoneneffekt bei $\lambda = 208$ nm verschwindet fast vollständig, und auch die beiden übrigen erfahren eine deutliche Absenkung ihres Wertes. Auch im UV/Vis-Spektrum erfahren die beobachteten Banden eine Veränderung ihrer Intensität, sie steigt an. Zudem verschiebt sich das Maximum bei $\lambda = 237$ nm zu tieferen Wellenlängen, so dass die beiden Maxima überlappen und nur noch eine große Bande bei $\lambda = 208$ nm zu sehen ist, die ein Plateau bei $\lambda = 230$ nm besitzt. Da von keiner Wechselwirkung der Kationen mit den Phenylresten ausgegangen werden kann, müssen diese Kationen in der Lage sein, mit den Stickstoffatomen des Plattformgrundgerüsts in Wechselwirkung treten zu können. Vermutlich lagern sich diese Kationen in das starre, cyclische Grundsystem ein. Es ist eine lineare Veränderung der Cotton-Effekte (CD-Spektren) beziehungsweise der Absorptionsmaxima (UV/Vis-Spektren) zu beobachten. Ein Maximum/Minimum wird nicht erreicht, was auf die Einlagerung mehrerer Kationen schließen lässt. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Messergebnissen, die im Arbeitskreis Comba gemacht werden konnten (vergleiche Kapitel 2.1.1).^[25] Die Präorganisation der freien Elektronenpaare im Inneren des Grundgerüsts der Plattform entspricht genau den Geometrien, die Voraussetzung für die Einlagerung von Cu^{2+} -Ionen sind.

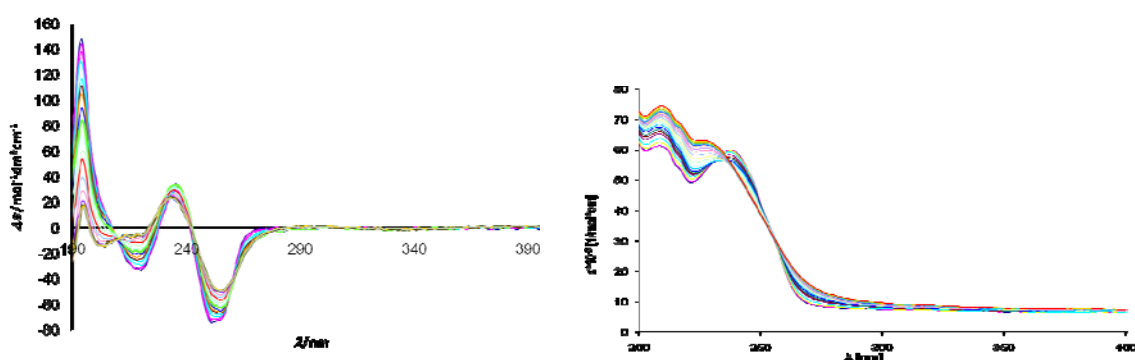


Abbildung 3.8: CD-Spektrum (links) und UV/Vis-Spektrum (rechts) der Titrationsreihe der Phenyl-Plattform **37** mit Cu^{2+} -Kationen.

Die Einlagerung eines Cu^{2+} -Kations konnte durch die Aufnahme eines positiven, hochaufgelösten ESI^+ -Massenspektrums bestätigt werden. Neben einem Hauptsignal bei $m/z = 830.4479$, das dem Natriumaddukt der freien Plattform zugeordnet werden kann (berechnet: $m/z = 830.4477$), ist ein weiteres Signal bei $m/z = 869.3802$ (berechnet: $m/z = 869.3797$) zu sehen. Dies gehört zur Plattform, in die sich ein

Cu^{2+} -Ion eingelagert hat. Für die anderen Metallsalze konnten keine analogen Verbindungen in den jeweils aufgenommenen Massenspektren detektiert werden.

Bei der Zugabe von Eu^{3+} -Ionen kann im CD-Spektrum keine Veränderung der Cottoneneffekte detektiert werden. Anders verhält es sich, wenn das UV/Vis-Spektrum betrachtet wird: Hier ist eine signifikante Verschiebung des Absorptionsmaximums analog zu der Veränderung bei Zugabe von Cu^{2+} - und Hg^{2+} -Ionen zu beobachten. Auch dies lässt eine Einlagerung von Eu^{3+} -Ionen in das Grundgerüst der Plattform vermuten.

Diese Beobachtungen können zu Problemen bei der Bestimmung der Komplexbildungskonstante K_a führen, wenn unterschiedlichen Liganden Cu^{2+} -, Hg^{2+} - oder Eu^{3+} -Kationen zugefügt werden. Es muss gewährleistet sein, dass sich die in den mit anderen Liganden folgenden Messreihen zu untersuchenden Veränderungen einzig auf die Wechselwirkung zwischen Kation und Seitenarmen zurückführen lassen und nicht durch die Einlagerung der Kationen in das Grundgerüst verursacht werden, damit eine Bindungskonstante bestimmt werden kann.

Im Anschluss wurden Titrationsversuche mit der Bipyridin-Plattform **34** als Ligand durchgeführt. Die freie Plattform weist positive und negative Cottoneneffekte auf. Der positive Cottoneneffekt bei $\lambda = 231$ nm ist auf die Heteroaromaten im Plattformgrundgerüst zurückzuführen, während sich der positive Cottoneneffekt bei $\lambda = 293$ nm den Bipyridinseitenarmen zuordnen lässt. Zusätzlich sind noch Cottoneneffekte bei $\lambda = 252$ nm (negativ) und $\lambda = 215$ nm (negativ) zu sehen, die durch das Grundgerüst der Plattform verursacht werden. Im Absorptionsspektrum lassen sich bei $\lambda = 243$ nm und bei $\lambda = 288$ nm jeweils eine Bande beobachten, die dem Grundgerüst beziehungsweise den Bipyridinresten zugeordnet werden können.

Die diastereoselektive Darstellung oktaedrischer Metallkomplexe wurde mit diesem Rezeptor und Zn^{2+} -, Cu^{2+} -, Ca^{2+} -, Eu^{2+} - und Hg^{2+} -Salzen durchgeführt. Bei der Zugabe von Zn^{2+} -Ionen zum Rezeptor konnte das Verschwinden des positiven Cottoneneffekts bei $\lambda = 293$ nm beobachtet werden, während sich gleichzeitig und in gleichem Maße ein neuer Cottoneneffekt bei $\lambda = 319$ nm bildete (Abbildung 3.9). Dieser Cottoneneffekt lässt den Schluss zu, dass sich diastereoselektiv ein Metallkomplex gebildet

hat. Auch im UV/Vis-Spektrum lässt sich die Bildung einer neuen Bande bei $\lambda = 310$ nm beobachten, während die den Bipyridinresten zugeordnete Bande bei $\lambda = 288$ nm im gleichen Maße verschwindet. Dieses Phänomen lässt sich als Bildung eines Metallkomplexes deuten.

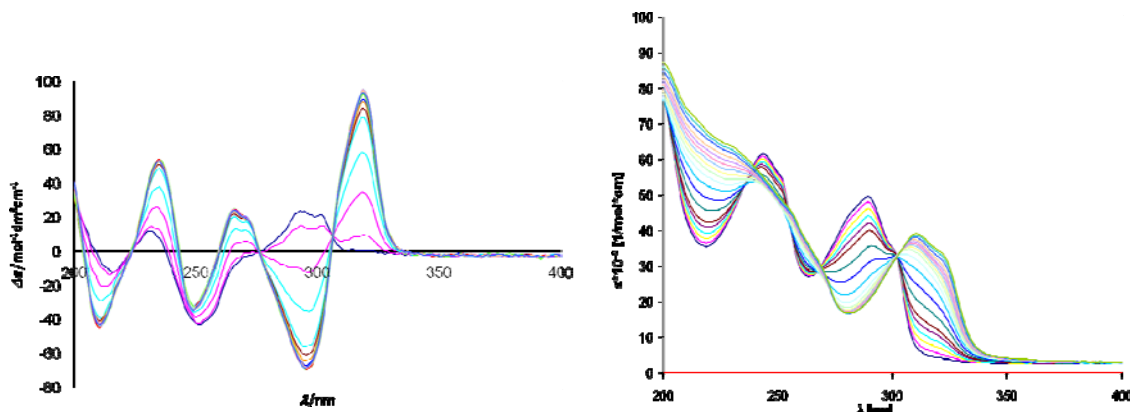


Abbildung 3.9: CD-Spektrum (links) und UV/Vis-Spektrum (rechts) der Titrationsreihe der Bipyridin-Plattform **34** mit Zn^{2+} -Kationen.

Im Falle der Zn^{2+} - und Ca^{2+} -Komplexe geht die Titrationskurve nach der Zugabe von etwa einem Äquivalent Metallsalz in ein Plateau über (Abbildung 3.10). Allerdings lässt sich nur im Falle von Ca^{2+} eine Bindungskonstante bestimmen ($\lambda = 312$ nm: $K_a = 1.08 \cdot 10^6 \pm 0.21 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$). Durch die Wiederholung der Titration mit Zn^{2+} , bei der 33 eng beieinander liegende Messpunkte aufgenommen wurden, konnte festgestellt werden, dass die Titrationskurve des Zn^{2+} -Komplexes ein nicht lineares Verhalten zwischen 0.0 und 0.5 Äquivalenten aufweist, wodurch eine Berechnung der Bindungskonstante unmöglich wird. Eine begründete Erklärung für dieses Phänomen konnte nicht gefunden werden.

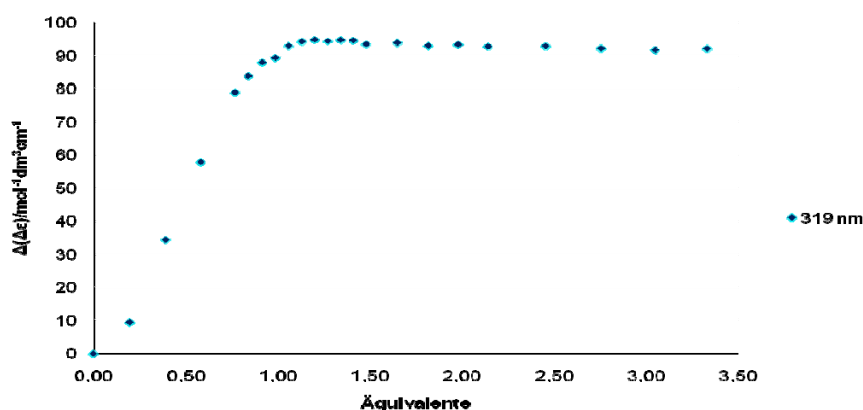


Abbildung 3.10: Titrationskurve für $\lambda = 319 \text{ nm}$, entnommen aus den CD-Titrationsexperimenten mit Rezeptor **34** und Zn^{2+} -Kationen.

Kinetische Gründe für dieses Titrationsverhalten konnten durch die Durchführung einer kinetischen Messreihe ausgeschlossen werden. Aufnahmen der betroffenen Messpunkte nach 0, 2, 5, 10 und 15 Minuten zeigten keine Veränderung der aufgenommenen CD- und UV/Vis-Spektren, was auf eine, durch die Aufnahme von CD-Spektren nicht messbare, schnelle Bildung der jeweiligen Spezies bzw. des Komplexes schließen lässt. Eine mögliche Erklärung für das nicht-lineare Verhalten der Titrationskurve ist die Existenz vorgelagerter, sich schnell ineinander umwandelnder Gleichgewichte in Lösung bei geringer Metallsalzkonzentration. Dies könnte beispielsweise die Bildung von mehrkernigen Komplexen der Zusammensetzung M_2L oder ML_2 sein.

Die Titrationskurve des Cu^{2+} -Komplexes unterscheidet sich von denen der eben vorgestellten Komplexe (Abbildung 3.11). Während bei Zn^{2+} und Ca^{2+} die Titrationskurve nach der Zugabe von ungefähr einem Äquivalent Salzlösung ein Plateau erreicht, kann in den Titrationsexperimenten des Kupferkomplexes die Bildung eines weiteren Cottoneffektes bei $\lambda = 322 \text{ nm}$ ab einem Verhältnis von etwa 1:1 von Metall zu Ligand beobachtet werden. Gleichzeitig sinkt die Intensität des Maximums wieder ab. Cu^{2+} -Ionen lagern sich, wie schon bereits ausführlich diskutiert, an die Stickstoffatome des Grundgerüsts, so dass sich ein- oder mehrkernige Spezies bilden. Dieses Verhalten wurde in den Vorversuchen mit Rezeptor **37** bestätigt. Der bis zu der Zugabe von einem Äquivalent Metallsalzlösung lineare Anstieg der hier aufgenommenen Titrationskurven lässt darauf schließen, dass sich zuerst

ausschließlich eine Spezies – diastereoselektiv ein oktaedrischer Metallkomplex – bildet, da dieses Verhalten analog dem Verhalten der Zn^{2+} - und Ca^{2+} -Komplexe in diesem Messbereich ist. Sobald ein Überschuss an Metallionen in der Messlösung vorhanden ist, kann sich eine andere Spezies, zum Beispiel ein mehrkerniger Komplex, durch Einlagerung von Cu^{2+} -Ionen in das Grundgerüst der Plattform bilden, was sich im Titrationspektrum an der Verschiebung des Cottoneneffekts erkennen lässt. Auch im Absorptionsspektrum ist ein Verhalten zu beobachten, das sich vom Verhalten der vorherigen Titrationsen unterscheidet: Es wird kein Plateau erreicht, sondern es ist ein linearer Anstieg des neu gebildeten Maximums zu beobachten. Die Berechnung von Komplexbildungskonstanten ist in einem solchen System unter den gegebenen analytischen Voraussetzungen nicht möglich, da es sich nicht um die kontinuierliche Bildung eines einkernigen Komplexes handelt, sondern um die schrittweise Entstehung zweier unterschiedlicher Spezies.

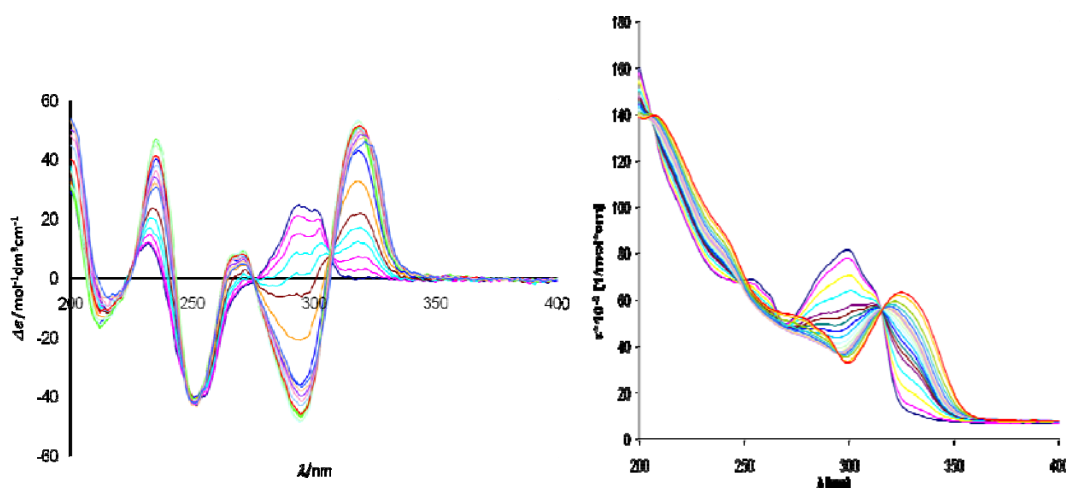


Abbildung 3.11: CD-Spektrum (links) und UV-Spektrum (rechts) der Titrationsreihe der Bipyridin-Plattform **34** mit Cu^{2+} -Kationen.

Bei der Zugabe von Eu^{3+} - und Hg^{2+} -Ionen zu **34** lässt sich ein lineares Titrationsverhalten beobachten. Es bilden sich bei den gleichen Wellenlängen die Absorptionsmaxima und Cottoneneffekte, die bei den anderen Metallen beobachtet werden konnten. Allerdings wird kein Maximum erreicht. Wahrscheinlich lagern sich auch hier die Metallionen in das Grundgerüst ein. Im Gegensatz zum Titrationsexperiment mit Kupfer geschieht dies aber nicht nacheinander, sondern die Kationen werden ohne eine eindeutige Präferenz sowohl in das Grundgerüst eingelagert und bilden

gleichzeitig den gewünschten Komplex. Deshalb kann auch keine Verschiebung der Maxima und Minima beobachtet werden, da ein „Mittelwert“ gemessen wird.

Massenspektrometrisch konnte die Bildung der 1:1-Metallkomplexe für die Komplexbildung mit zweiwertigen Kationen ebenfalls nachgewiesen werden. Tabelle 3.3 fasst die gefundenen Werte zusammen. Die Ergebnisse entsprechen den erwarteten Ergebnissen. Der Komplex mit dreiwertigem Europium konnte nicht gefunden werden.

Metall	gefunden [m/z]	berechnet [m/z]	Δ mmu
Zn ²⁺	573.7520	573.7494	2.6
Cu ²⁺	573.2487	573.2496	-0.9
Ca ²⁺	561.7675	561.7661	1.4
Hg ²⁺	642.7742	642.7707	3.5
Eu ³⁺	//	412.1634	//

Tabelle 3.3: Zusammenfassung der aufgenommenen ESI⁺-Massenspektren als Nachweis der entstandenen 1:1-Metallkomplexe mit Rezeptor **34**.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Rezeptor **34** in der Lage ist, diastereoselektiv oktaedrische Metallkomplexe mit allen zugegebenen Metallen zu bilden, und zwar ausschließlich das Λ -Diastereomer. Die Bestimmung der Konfiguration am Metallzentrum erfolgte durch den Vergleich der aufgenommenen CD-Spektren mit den CD-Spektren ähnlicher Komplexverbindungen.^[89] Eine Bestimmung der Komplexbildungskonstante des 1:1-Komplexes war jedoch nur im Fall von Calcium möglich.

Als nächstes wurden Titrations mit Rezeptor **35** durchgeführt. Neben den in den oben beschriebenen Titrations schon verwendeten Kationen wurden zusätzlich Titrations mit Mn²⁺ und In³⁺-Ionen durchgeführt. Alle CD-Spektren zeigen das in Abbildung 3.12 darstellte Verhalten: die freie Plattform weist einen breiten, positiven Cotton Effekt im Bereich von $\lambda = 310$ nm neben einem weiteren, positiven Cotton Effekt bei $\lambda = 237$ nm sowie einem negativen Signal bei $\lambda = 256$ nm auf. Bei Zugabe der Metallsalzlösung bildet sich ein ausgeprägter positiver Cotton Effekt bei

$\lambda = 322 \text{ nm}$ sowie ein negativer bei $\lambda = 302 \text{ nm}$. Die neu gebildeten Signale entsprechen in etwa den Signalen der Metallkomplexe mit der Bipyridin-Plattform als Ligand. Daraus kann geschlossen werden, dass sich auch in diesem Fall diastereoselektiv das Λ -Isomer bildet. Eine Sättigung wird bei keiner Titrationsreihe erreicht. Das gleiche gilt für die Veränderungen, die im UV/Vis-Spektrum beobachtet werden können: Die Bande bei $\lambda = 298 \text{ nm}$ verschwindet, während sich ein neues Maximum bei $\lambda = 329 \text{ nm}$ bildet. Auch hier wird keine Sättigung erreicht. Zusätzlich kann in den UV/Vis-Spektren bei der Zugabe von Cu^{2+} - und Eu^{3+} -Metallsalzlösungen die Überlagerung der beschriebenen Phänomene durch einen weiteren Effekt beobachtet werden. Hier ist eine zusätzliche leichte Verschiebung zu erkennen. Dies liegt vermutlich wiederum an der Einlagerung der Kationen in das Grundgerüst der Plattform. Da bei keinem der untersuchten Metallkomplexe eine Sättigung erreicht wird, können auch keine Affinitätskonstanten bestimmt werden. Der Kurvenverlauf lässt nur eine qualitative Interpretation zu.

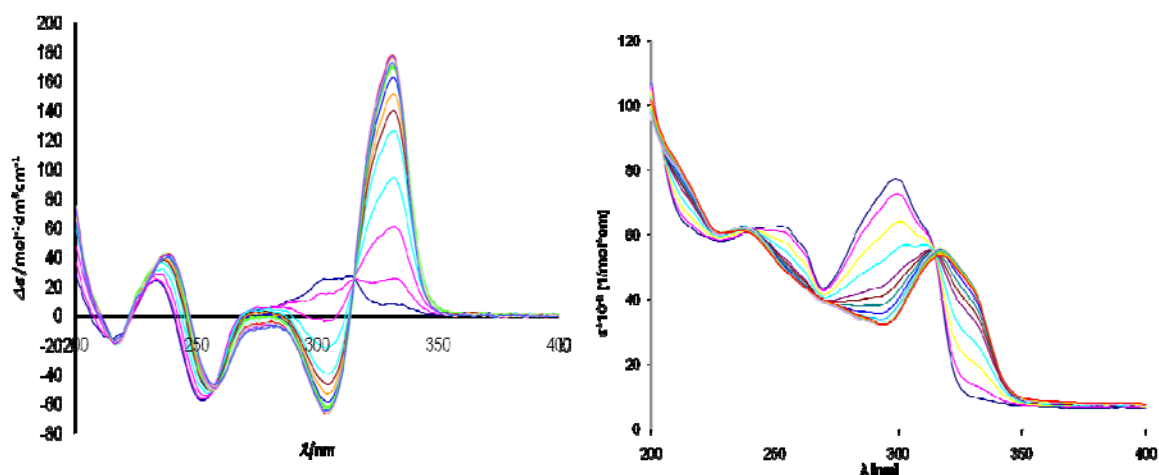


Abbildung 3.12: CD-Spektrum (links) und UV/Vis-Spektrum (rechts) der Titrationsreihe der Plattform **35** mit Zn^{2+} -Kationen.

Es wurden wieder ESI^+ -Massenspektren aufgenommen, die das Entstehen der Komplexe belegen. Zusätzlich sind auch Massenspektren mit weiteren zweiwertigen Kationen (Ni^{2+} und Co^{2+}) aufgenommen worden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst. Alle erwarteten Komplexe mit zweiwertigen Metallionen konnten detektiert werden. Die Aufnahme der Komplexe mit einwertigen und dreiwertigen Kationen gelang wiederum nicht. Da im Folgenden die Darstellung von Komplexen

mit den Liganden **36** und **39** ausschließlich mit dreiwertigen Kationen durchgeführt wurde, wurde bei diesen Plattformen auf die Aufnahme von Massenspektren verzichtet.

Metall	gefunden [m/z]	berechnet [m/z]	Δ mmu
Zn ²⁺	617.2368	617.2347	2.1
Cu ²⁺	616.7419	616.7349	7.0
Ca ²⁺	605.2564	605.2514	5.0
Hg ²⁺	686.2583	686.2560	2.3
Ni ²⁺	614.2378	614.2378	0.0
Co ²⁺	614.7346	614.7376	-3.0

Tabelle 3.4: Zusammenfassung der aufgenommenen ESI⁺-Massenspektren als Nachweis der entstandenen, zweiwertigen Metallkomplexe mit Rezeptor **35**.

Die Fähigkeit der Hydroxychinolinplattformen **36**^[87b] und **39**,^[90] diastereoselektiv Metallkomplexe zu bilden, wurde ebenfalls durch die Aufnahme von CD- und UV/Vis-Titrations-Spektren untersucht. Als Lösungsmittel wurde in beiden Fällen Methanol gewählt und wässrige Natronlauge ($c = 10^{-4}$ M) zugegeben, um eine vollständige Deprotonierung der Hydroxygruppen zu gewährleisten. Auch hier zeigten kinetische Messungen, dass die Bildung der Komplexe sehr schnell erfolgt, so dass das oben beschriebene Messverfahren wieder angewandt werden konnte (vergleiche Kapitel 3.3.1).

Das UV/Vis-Spektrum des Liganden **36** (Abbildung 3.13) zeigt zwei Absorptionsbanden, eine bei $\lambda = 210$ nm, die dem Grundgerüst der Plattform zugeordnet werden kann, und eine bei $\lambda = 246$ nm, die durch die Hydroxychinolinreste erzeugt wird. Das CD-Spektrum zeigt zwei positive Cottoneneffekte bei $\lambda = 213$ nm und $\lambda = 274$ nm und zwei negative Cottoneneffekte bei $\lambda = 244$ nm und $\lambda = 251$ nm. Der größere, positive Cottoneneffekt bei $\lambda = 274$ nm wird durch die präorganisierten Hydroxychinolinseitenarme verursacht. Werden Metallionen (Al³⁺, Ga³⁺, La³⁺, Fe³⁺ und Y³⁺) zugegeben, so erfährt die Absorptionsbande bei $\lambda = 246$ nm im UV/Vis-Spektrum eine bathochrome Verschiebung, es entsteht ein neues Maximum bei $\lambda = 263$ nm. Auch im CD-Spektrum kann die Bildung des Komplexes beobachtet werden. Aus den beiden nahe beieinander liegenden negativen Cottoneneffekten entsteht ein neuer, großer Cottoneneffekt

bei $\lambda = 256$ nm. Außerdem entsteht ein weiterer Cottoneseffekt bei $\lambda = 270$ nm. Abbildung 3.14 zeigt beispielhaft die UV/Vis-Titrationskurve für die Bildung des Al^{3+} -Komplexes.

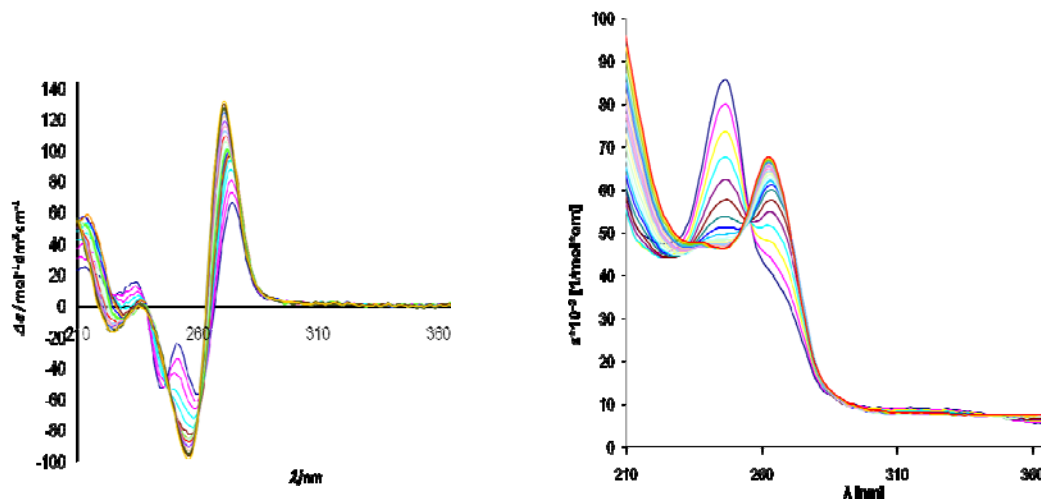


Abbildung 3.13: CD- (links) und UV/Vis-Titrationsreihe (rechts) des Liganden **36** bei Zugabe von Al^{3+} -Ionen zur Darstellung des Metallkomplexes.

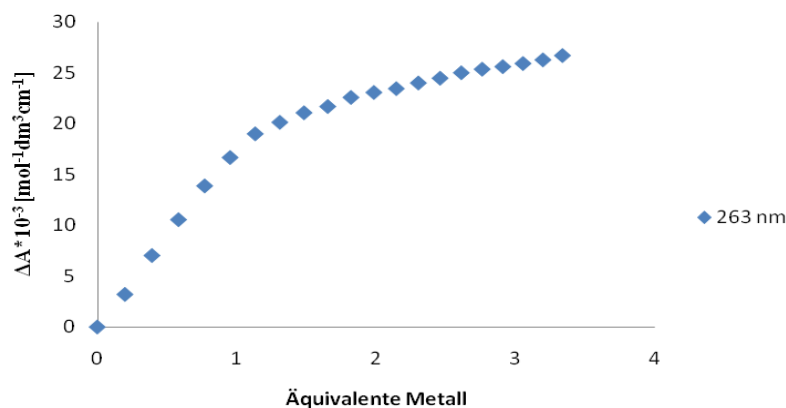


Abbildung 3.14: UV/Vis-Titrationskurve des Liganden **36** bei der Zugabe von Al^{3+} -Ionen.

Das gleiche Verhalten kann bei Zugabe der anderen Metallionen beobachtet werden. Im Falle der Al^{3+} , Ga^{3+} und La^{3+} -Komplexe ist eine Sättigung nach der Zugabe von einem Äquivalent Metallsalzlösung erreicht, danach ist nur noch eine moderate Erhöhung der Kurve zu beobachten. Die Aufnahme von Job-Plot-Titrations zeigt, dass in diesen Fällen ein 1:1-Komplex vorliegt (Abbildung 3.15). Im Falle von Y^{3+} ist eine Sättigung nach der Zugabe von zwei Äquivalenten zu beobachten, was auf eine ab-

weichende Stöchiometrie schließen lässt. Aus dem aufgenommenen Job-Plot-Diagramm lässt sich eine 2:1-Stöchiometrie ablesen. Das Verhalten des Eisenkomplexes weicht von den Verhaltensmustern der anderen Komplexe ebenfalls ab. Es wird keine Sättigung erreicht, eine definierte Stöchiometrie kann aus dem Job-Plot-Diagramm nicht abgelesen werden.

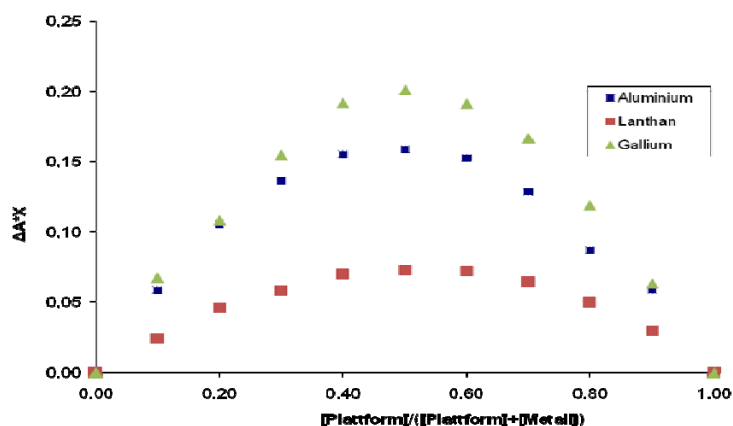


Abbildung 3.15: Job-Plot-Titrations des Liganden **36** mit verschiedenen Metallsalzlösungen (Ga^{3+} -, Al^{3+} - und La^{3+} -Ionen) zum Nachweis einer 1:1-Stöchiometrie.

Da für die Ga^{3+} -, La^{3+} -, und Al^{3+} -Komplexe eine 1:1-Stöchiometrie vorlag, konnten die Bindungskonstanten aus den UV/Vis-Titrations für diese Komplexe bestimmt werden. Sie sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst. Die höchste Bildungskonstante konnte für den La^{3+} -Komplex berechnet werden, die niedrigste Bildungskonstante besitzt der Ga^{3+} -Komplex. Eine einfache Erklärung für dieses Phänomen konnte nicht gefunden werden.

Metallion	Bildungskonstante [M^{-1}]
Ga^{3+}	$1,1 \times 10^5$
La^{3+}	$7,7 \times 10^5$
Al^{3+}	$2,3 \times 10^6$

Tabelle 3.5: Zusammenfassung der Bildungskonstanten des Liganden **36**, berechnet aus den jeweiligen UV/Vis-Titrations bei 263 nm.

Von Haberhauer wurden von diesen Komplexen *ab initio*-Rechnungen durchgeführt, um die diastereoselektive Bildung der Metallkomplexe zu beweisen. Es wurden so-

wohl für das Δ - als auch für das Λ -Isomer die Strukturen der Al^{3+} - und Ga^{3+} -Komplexe durch Modellieren mit Hilfe der Gaussian Software berechnet (Abbildung 3.16). Durch Optimierung auf B3LYP/6-31G*-Niveau konnten die Energieunterschiede der beiden Diastereomere berechnet werden. Für den Aluminiumkomplex ergab sich ein Energieunterschied von 88.3 kJ/mol, während der Energieunterschied beim Galliumkomplex 89.0 kJ/mol betrug. In beiden Fällen sollte das Λ -Isomer bevorzugt gebildet werden. Berechnet man nach der Boltzman-Verteilung das Verhältnis der Isomere zueinander, so erhält man bei 298 K ein Verhältnis von $10^{15} : 1$. Daraus lässt sich schließen, dass sich bei Raumtemperatur ausschließlich ein Diastereomer gebildet hat. Unter der Voraussetzung, dass sich die Enthalpien bei der Interaktion zwischen Komplex und Lösungsmittel zwischen den Diastereomeren nicht signifikant unterscheiden, kann darauf geschlossen werden, dass sich auch in Lösung ausschließlich ein Diastereomer, und zwar das Λ -Isomer, bildet.

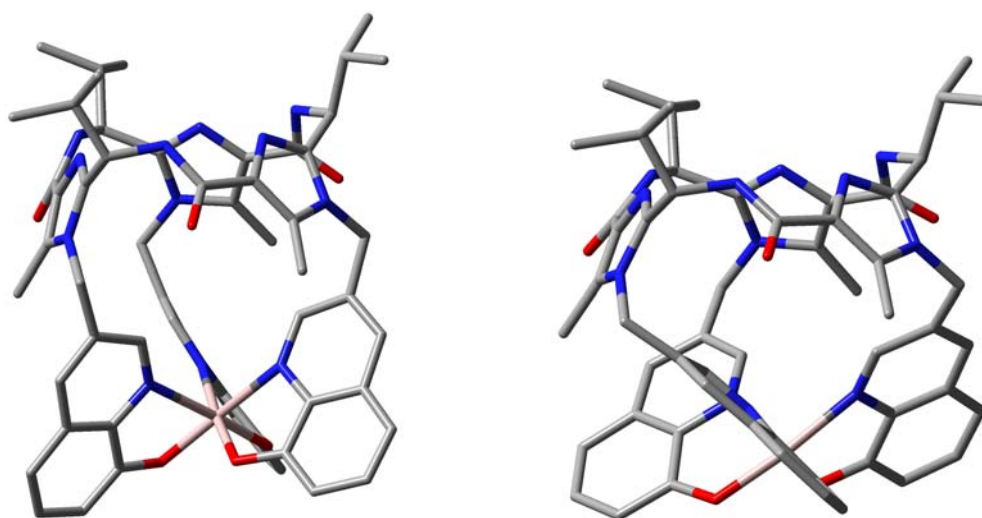


Abbildung 3.16: Links: Berechnete Struktur des Δ -Komplex von **36** mit Al^{3+} -Ionen als Zentralteilchen. Rechts: Berechnete Struktur des Λ -Komplex mit Al^{3+} -Ionen als Zentralteilchen.

Die berechneten Molekülstrukturen können bei der Erklärung der hohen diastereoselektiven Bildung von nur einem Komplex helfen. Diese Erklärung wird hier am Beispiel des Aluminiumkomplexes durchgeführt. Es kann beobachtet werden, dass sich im Falle des Λ -Isomers die Hydroxychinolinseitenarme perfekt in einer helikalen Form anordnen können, wodurch das Metallion oktaedrisch gebunden werden kann. Im Falle des anderen Isomers müssen sich die Seitenarme in der anderen Richtung

anordnen. Dabei kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen den Methylgruppen der Plattform und den Seitenarmen, wodurch die Arme sich in einem größeren Abstand zum Metallion befinden. Der berechnete Abstand zwischen dem Metallion und dem Stickstoffatom der Amidbindung der Plattform beträgt 7.91 Å für das Δ -Isomer, für das Λ -Isomer 7.19 Å. Die Abweichung von einer idealen, oktaedrischen Geometrie erzeugt die großen Energieunterschiede zwischen den beiden Isomeren. Da die Ursache für die hohe Diastereoselektivität im Grundgerüst der Plattform zu finden ist, ist die Bildung des Λ -Isomers unabhängig vom eingesetzten Metallion. Dies erklärt, warum sich die aufgenommenen CD- und UV/Vis-Spektren der unterschiedlichen Metallkomplexe kaum voneinander unterscheiden.

Ein weiterer Beweis für die Existenz ausschließlich des Λ -Isomers in Lösung erfolgte durch die Berechnung der CD- und der UV/Vis-Spektren des Aluminium-Komplexes für die beide Diastereomere, die von G. Haberhauer durchgeführt wurden. Der Vergleich der berechneten CD-Spektren für beide Diastereomere mit dem gemessenen Spektrum bestätigt, dass sich ausschließlich das Λ -Isomer gebildet hat (Abbildung 17). Die berechnete Intensität ist hierbei höher als die gemessene Intensität. Die berechneten Maxima der UV/Vis-Spektren weisen eine hypsochrome Verschiebung von 13 nm auf.

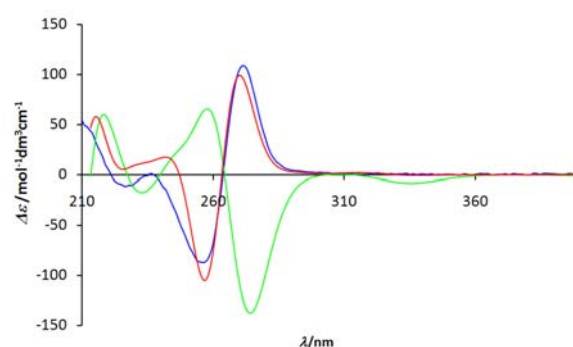


Abbildung 3.17: Berechnete (Λ -Isomer rot, Δ -Isomer grün) und gemessenes (blau): CD-Spektrum des Aluminiumkomplexes mit Rezeptor **36**, berechnet nach der TD-DFT-PBE1PBE/LANL2DZ-Methode.

Auch mit dem Liganden **39** wurden analog zu den oben beschriebenen Versuchen CD- und UV/Vis-Titrationsexperimente durchgeführt (Abbildung 3.18) und Metallkomplexe hergestellt. Der Ligand wurde gewählt, da der Seitenarm bekanntermaßen in

der Lage ist, Ionen der Lanthanoide zu binden. In den bisher von M. Albrecht durchgeführten Bindungsstudien konnte festgestellt werden, dass Lanthanoide durch den Seitenarm neunfach koordiniert werden, zusätzlich kann ein Lösungsmittelteilchen gebunden werden.^[52] Es soll untersucht werden, ob sich das bisher vorgestellte Prädeterminierungsmodell, das sich bei der diastereoselektiven Darstellung von oktaedrischen Metallkomplexen mehrfach bewährt hat, auch auf höher koordinierte Komplexe übertragen lässt und sich auch in diesem Fall ausschließlich ein Diastereomer bildet. Als Metalle wurden Al^{3+} , Ga^{3+} , Fe^{3+} , Eu^{3+} , In^{3+} und La^{3+} -Salze ausgewählt, um den Einfluss der Größe des Zentralteilchen auf die Komplexbildung untersuchen zu können. Hierbei ließ sich folgendes Verhalten feststellen: Die kleinen, dreiwertigen Kationen Al^{3+} , Ga^{3+} und Fe^{3+} sind in der Lage, mit dem Liganden Komplexe zu bilden. Dies lässt sich sowohl durch das Entstehen neuer Cotton-Effekte (CD-Spektrum) als auch neuer Banden im UV/Vis-Spektren beobachten. Es konnten lineare Anstiege und Abnahmen der bereits bestehenden Cotton-Effekte und Banden aufgenommen werden, eine Sättigung wurde bei den kleinen Metallkationen nicht erreicht. Dies lässt vermuten, dass sich aufgrund der geringen Größe der Metallionen mehrere Kationen einlagern und sich mehrkernige Komplexe bilden können.

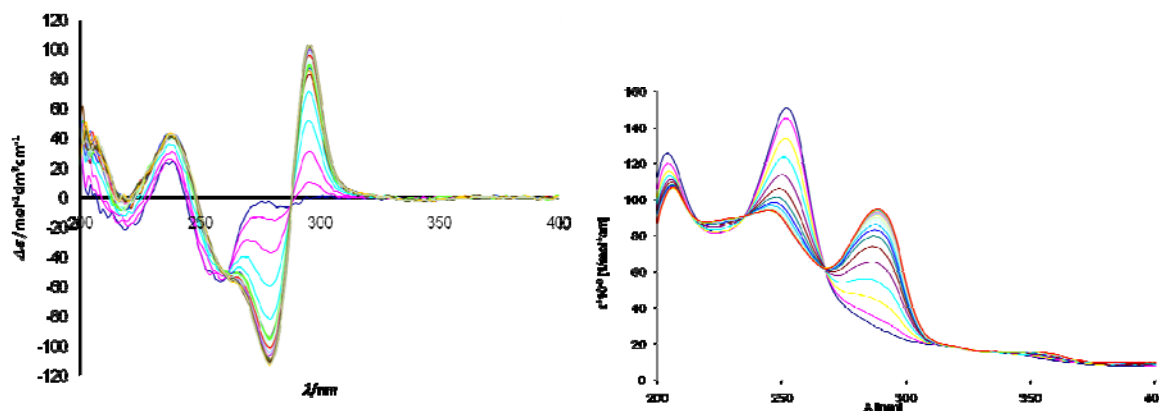


Abbildung 3.18: CD-Spektrum (links) und UV/Vis-Spektrum (rechts) der Titrationsreihe mit Ligand **39** und La^{3+} .

Die großen Kationen Eu^{3+} und La^{3+} dagegen bilden definierte 1:1-Komplexe. Hierbei ähneln sich die UV/Vis- und CD-Spektren der beiden Titrationsreihen. Bei der Zugabe der Metallsalzlösung wurde jeweils nach 1.5 Äquivalenten das Plateau erreicht. In Abbildung 3.18 sind die CD- und UV/Vis-Spektren abgebildet, die sich bei der

Zugabe von La^{3+} -Ionen zur Rezeptorlösung ergeben. Bei der Zugabe der Metallsalzlösungen lässt sich jeweils im CD-Spektrum die Bildung eines neuen, negativen Cottoneffekts bei $\lambda = 279 \text{ nm}$ sowie eines positiven Cottoneffekts bei $\lambda = 295 \text{ nm}$ beobachten. Dies ist analog des Verhaltens der Hydroxychinolin-Plattform **36** und spricht ebenfalls für das Entstehen des Λ -Isomers.

Metallion	Bindungskonstante [M^{-1}]
Eu^{3+}	7.8×10^5
La^{3+}	8.3×10^5

Tabelle 3.6: Zusammenfassung der Bindungskonstanten des Liganden **39**, berechnet aus den UV/Vis-Titrationsexperimenten bei 279 nm.

Die aus den UV/Vis-Spektren bei $\lambda = 279 \text{ nm}$ berechneten Bindungskonstanten für Eu^{3+} und La^{3+} sind in Tabelle 3.6 zusammengefasst und liegen beide in der gleichen Größenordnung. Die dazugehörige Titrationskurve für Lanthan ist in Abbildung 3.19 dargestellt.

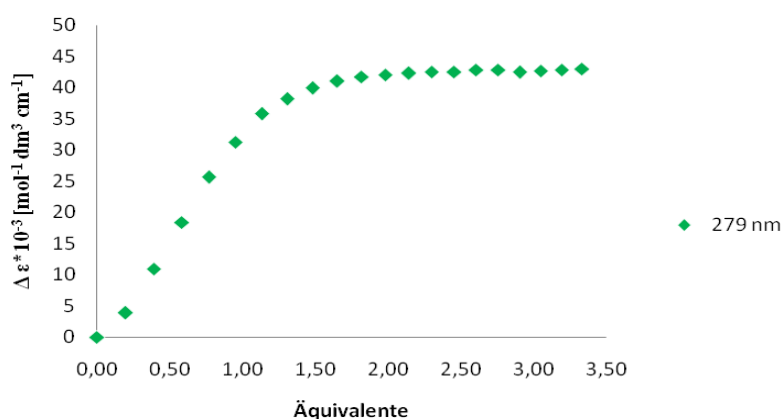


Abbildung 3.19: Titrationskurve des Rezeptors **39** mit La^{3+} -Ionen als Zentralteilchen zur diastereoselektiven Darstellung des entsprechenden Metallkomplexes.

Ein weiterer Beweis, dass sich ein 1:1-Komplex mit Lanthan als Zentralteilchen gebildet hat, konnte durch die Aufnahme eines ESI⁺-Massenspektrums in Chloroform geführt werden (Abbildung 3.20). Neben einem Massenpeak bei $m/z = 1464.9$, der auf das Vorliegen des freien Liganden in Lösung hinweist, ist der Molpeak des

Lanthankomplexes sowie dessen Isotopenmuster bei $m/z = 1600.8$ als Hauptpeak zu sehen. Dies entspricht dem berechneten Isotopenmuster, weshalb auf das Vorliegen des einkernigen Komplexes geschlossen werden kann.

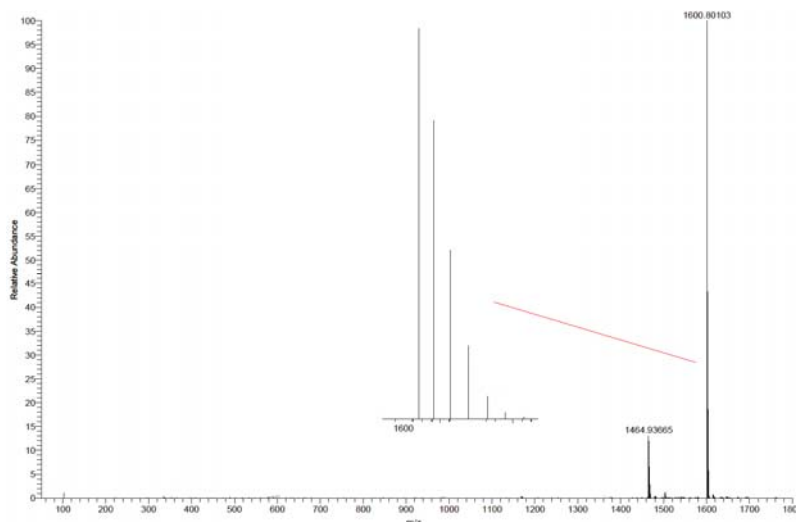
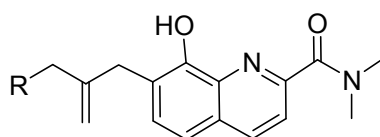


Abbildung 3.20: ESI⁺-Massenspektrum des La³⁺-Komplexes mit Ligand **39**, aufgenommen in Chloroform.

Um das diastereoselektive Entstehen des Metallkomplexes mit Ligand **39** zu bestätigen, wurden von G. Haberhauer *ab initio* Rechnungen durchgeführt. Als Zentralteilchen wurde Lanthan gewählt, und der Seitenarm wurde zur Reduzierung der Optimierungsschritte so verändert, dass die Ethylgruppen des Amids des Seitenarms durch Methylgruppen ersetzt wurden (Abbildung 3.21). Einen Einfluss auf die Konformation des Komplexes sollten diese Veränderungen nicht haben.



92

Abbildung 3.21: Für *ab initio* Rechnungen verwendeter Seitenarm **92**.

Grundsätzlich ist die Bildung von vier C₃-symmetrischen Konformeren denkbar: zwei Λ -Isomere und zwei Δ -Isomere. Λ - und Δ -Isomere unterscheiden sich in der unter-

schiedlichen Drehsinnanordnung der Seitenarme. Der Unterschied zwischen den Λ -Isomeren besteht in der Ausrichtung der CH_2 -Gruppen: bei $\Lambda 1$ zeigen diese Gruppen in das Innere des Makrocycluses, bei $\Lambda 2$ nach außen. Das Gleiche gilt für $\Delta 1$ und $\Delta 2$. Die Rechnungen ergaben, dass sich bevorzugt das $\Lambda 2$ -Isomer bilden sollte. Relativ zu diesem Isomer liegen die Energien für das $\Delta 2$ um 38 kJ/mol, für $\Lambda 1$ um 49 kJ/mol und für $\Delta 1$ um 52 kJ/mol höher. Unter der Voraussetzung, dass die Enthalpien der Hydrolysen der vier Isomere sich nicht gravierend unterscheiden und aufgrund der hohen Energieunterschiede in der Gasphase, kann davon ausgegangen werden, dass sich auch in Lösung ausschließlich das Isomer $\Lambda 2$ bildet. Die optimierten Komplexstrukturen unter Verwendung des B3LYP/LANL2DZ-Basissatzes sind für zwei Isomere in Abbildung 3.22 dargestellt. Die Wasserstoffatome wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit vernachlässigt.

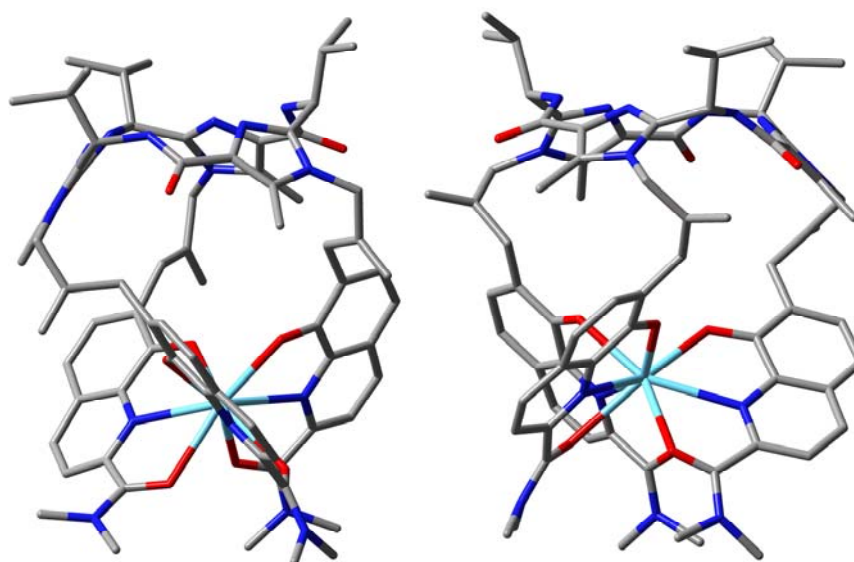


Abbildung 3.22: Berechnete Komplexstrukturen (B3LYP/LANL2DZ-Basissatz). Links: $\Lambda 2$ -Isomer. Rechts: $\Delta 2$ -Isomer.

Weitere Beweise für das Entstehen des $\Lambda 2$ -Isomers liefern die von Haberhauer berechneten UV/Vis- und CD-Spektren. Sie wurden für das $\Lambda 2$ -Isomer nach der TD-DFT-PBE1PBE/LANL2DZ-Methode berechnet und sind in Abbildung 3.23 dargestellt. Der Vergleich der experimentellen Spektren (Abbildung 3.23, blaue und violette Graphen) mit den berechneten Spektren (rote Graphen) belegt das Vorliegen des $\Lambda 2$ -Isomers. Sowohl der positive Cottoneneffekt bei $\lambda = 295$ nm als auch der negative Cottoneneffekt bei $\lambda = 280$ nm können in beiden Spektren beobachtet werden. Sie

werden durch die Hydroxychinolinseitenarme verursacht und können als eindeutiger Beweis für deren helikale Anordnung verwendet werden. Allerdings ist die Intensität der experimentell bestimmten Cottoneffekte niedriger als die der berechneten Effekte. Diese Erhöhung kann auch in dem berechneten UV/Vis-Spektrum beobachtet werden. Außerdem kann eine bathochrome Verschiebung sowohl im CD- als auch im UV/Vis-Spektrum beobachtet werden. Der berechnete Cottoneffekt bei $\lambda = 540$ nm liegt im gemessenen Spektrum bei $\lambda = 480$ nm, und das berechnete Absorptionsmaximum liegt bei $\lambda = 530$ nm, das gemessene bei $\lambda = 470$ nm

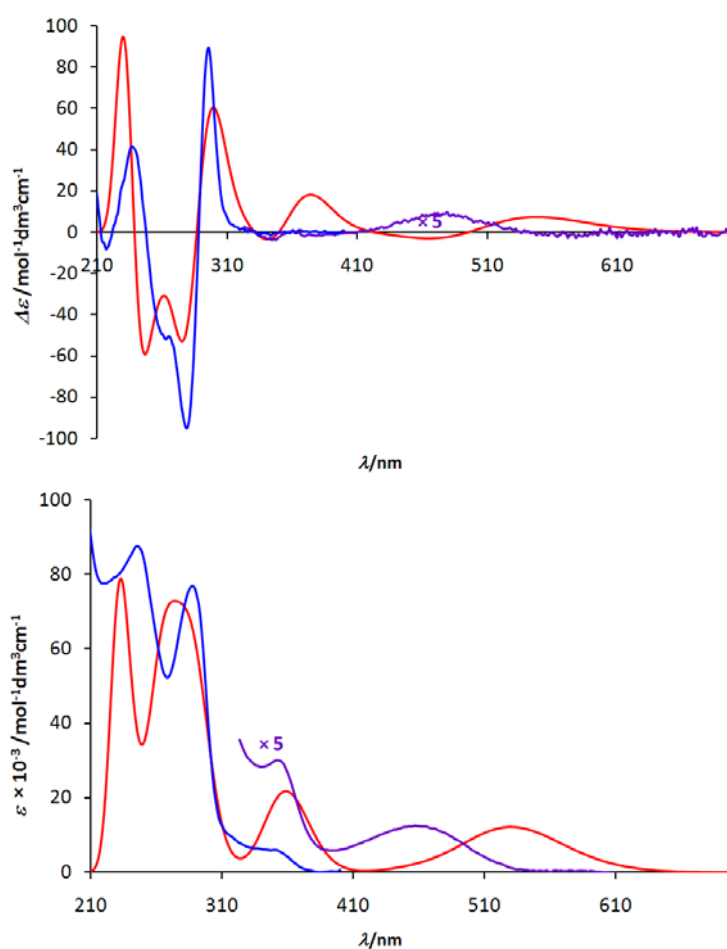


Abbildung 3.23: Berechnete (rot) und gemessene (blau und violett) CD- (oben) und UV/Vis-Spektren (unten) des Lanthankomplexes mit Rezeptor **39**, berechnet nach der TD-DFT-PBE1PBE/LANL2DZ-Methode.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich das Grundkonzept, einen Komplex diastereoselektiv durch die Verwendung von unterschiedlichen Liganden zu bilden, auf alle im Rahmen dieser Doktorarbeit untersuchten Systeme übertragen lässt. Die

verwendeten Liganden basieren auf unterschiedlich substituierten Analoga von marinen Pseudohexapeptiden. Hierbei ist die beobachtete Komplexbildung unabhängig von den verwendeten Seitenarmen. In allen Fällen konnte mittels CD-Spektroskopie bewiesen werden, dass unabhängig von der Wahl des eingesetzten Metalls ausschließlich ein Diastereomer entstanden ist. Der Nachweis, dass die erwarteten 1:1-Komplexe mit den Liganden **34**, **35** und **36** entstanden sind, wurde beim Einsatz von zweiwertigen Kationen durch die Aufnahme von positiven ESI-Massenspektren belegt. Teilweise konnten auch mehrkernige Komplexe beobachtet werden, wenn die Metallkationen entweder einen sehr geringen Ionenradius besaßen oder sich das verwendete Kation nicht nur an den Seitenarmen anlagerte, sondern auch in der Lage war, Wechselwirkungen mit dem Grundgerüst des Liganden einzugehen. Dieses Phänomen ließ sich auch durch die aufgenommenen CD-Spektren belegen. Die Bestimmung von Affinitätskonstanten beim Vorliegen von 1:1-Komplexen gelang bei der Untersuchung der Metallkomplexe der zwei Hydroxychinolin-Plattformen **36** und **39** aus den aufgenommenen UV/Vis-Titrationskurven. Der Nachweis der vorliegenden Stöchiometrie wurde durch die Aufnahme von Job-Plot-Titrationskurven erbracht. Zusätzlich wurden die Konformationen der Komplexe sowohl durch den Vergleich der berechneten CD- und UV/Vis-Spektren mit den experimentell bestimmten Spektren sowie durch die rechnerische Bestimmung des energetisch niedrigsten Diastereomers ermittelt. Dabei ist es gelungen, das Konzept, dessen Wirksamkeit bisher nur für oktaedrische Komplexe nachgewiesen worden ist, auch auf höher koordinierte Komplexe zu übertragen.

3.4 Untersuchung der Eigenschaften modifizierter C_3 -symmetrischer Imidazolplattformen als Rezeptoren zur chiralen Erkennung

Ein interessantes Forschungsgebiet, dem in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit gewidmet wurde, ist die chirale Erkennung. Dafür werden Systeme als Rezeptoren benötigt, die in der Lage sind, zwischen verschiedenen Enantiomeren zu unterscheiden und diese möglichst selektiv zu binden. Ein solches System stellen möglicherweise die im Rahmen dieser Doktorarbeit synthetisieren C_3 -symmetrischen Imidazolplattformen dar. Das cyclische Grundgerüst enthält die chirale Information. Die Seitenarme sind dadurch präorganisiert, sie richten sich also in eine bestimmte Drehrichtung aus. Dadurch bedingt sollten diese Plattformen in der Lage sein, zwischen den Enantiomeren zu unterscheiden und diese unterschiedlich gut zu binden.

Im Arbeitskreis Haberhauer wurden bereits von M. Schnopp ^1H -NMR-Titrationsexperimente im Rahmen seiner Doktorarbeit durchgeführt.^[68] Hierbei wurde als Grundgerüst die Imidazolplattform **3** gewählt, als Rezeptorarme dienten Chinolin- und Isochinolin-Reste sowie ein Benzimidazolseitenarm. Um die Bindungskonstanten zwischen den modifizierten Plattformen und chiralen Gästen bestimmen zu können, wurden ^1H -NMR-Titrationsexperimente durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform gewählt, welches teilweise mit 2 % deuteriertem Methanol zur Erhöhung der Löslichkeit der chiralen Gäste versetzt wurde. Als chirale Kationen wurden Organoammoniumionen in Form ihrer Perchloratsalze verwendet. Diese wurden aufgrund ihrer Löslichkeit in Chloroform sowie ihrer einfachen Herstellung und Handhabung gewählt. Alle eingesetzten Perchloratsalze wurden jeweils aus den enantiomerenreinen, freien Aminen durch Zugabe von Perchlorsäure in Methanol und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum in jeweils ihrer *R*- und *S*-Form hergestellt. Die *R*-konfigurierten Enantiomere sind in Abbildung 3.24 dargestellt. Allerdings lieferten nur die Rezeptoren mit Chinolin- und Isochinolinseitenarmen bei den von M. Schnopp durchgeführten Titrationen brauchbare Ergebnisse.

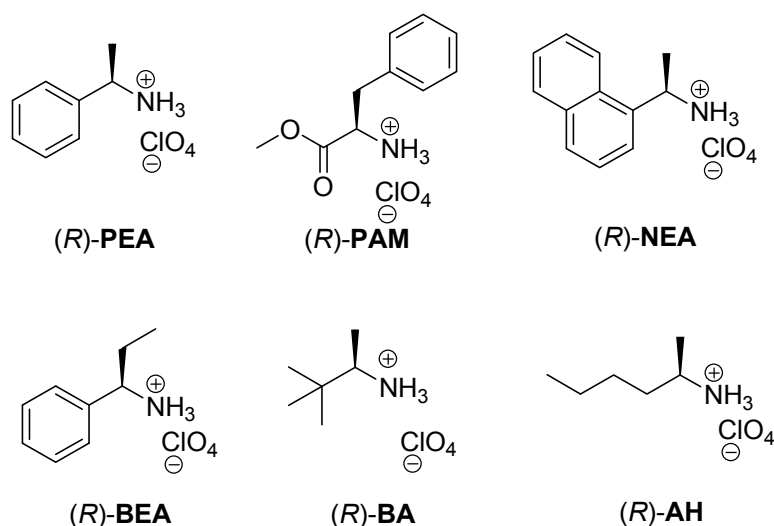


Abbildung 3.24: Chirale Perchloratsalze von: (R)-Phenylethylamin [(R)-**PEA**], (R)-Phenylalaninmethylester [(R)-**PAM**], (R)-Naphthylethylamin [(R)-**NEA**], (R)-Benzylethylamin [(R)-**BEA**], (R)-*tert*-Butylethylamin [(R)-**BA**], (R)-2-Aminohexan [(R)-**AH**].

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden ebenfalls C_3 -symmetrische Chinolinplattformen auf Imidazolbasis hergestellt: Rezeptor **36**, seine geschützte Vorstufe **44** sowie Rezeptor **45**. Diese sollten auf ihre Fähigkeit getestet werden, enantioselektiv organische Kationen zu binden. Aus Vergleichsgründen wurden die gleichen Versuchsbedingungen gewählt, die schon von M. Schnopp angewandt worden sind. Es wurden ^1H -NMR-Titrationsexperimente durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform gewählt, dem bei einzelnen Titrationen 1-2 % Methanol zugefügt wurden, um eine vollständige Lösung der Perchloratsalze zu gewährleisten. Hierbei wurde festgestellt, dass die freie Hydroxychinolin-Plattform **36** nicht in Chloroform löslich ist. Auch durch die Zugabe von bis zu 5 % deuteriertem Methanol gelang es nicht, diesen Rezeptor vollständig zu lösen. Deshalb wurde darauf verzichtet, diese Plattform zu vermessen.

Es wurde eine 10^{-3} molare Lösung des jeweiligen Rezeptors hergestellt sowie eine 10^{-2} molare Lösung des zu vermessenden Ammoniumsalzes gelöst in 10^{-3} molarer Rezeptorlösung. Dadurch wurde eine konstante Rezeptorkonzentration während der gesamten Titrationsreihe gewährleistet. Es wurden 11 Messpunkte aufgenommen, bei denen schrittweise die Konzentration des zugegebenen Ammoniumsalzes erhöht wurde. Bis 2 Äquivalenten Gast wurde die Konzentration langsam erhöht, danach in

größeren Abständen. Beispielhaft für alle ^1H -NMR-Titrations, also sowohl für die in diesem Kapitel vorgestellten Kationentitrations als auch die in Kapitel 3.3 diskutierten Anionentitrations, die unter den gleichen Bedingungen und mit den gleichen Konzentrationen und Messschritten aufgenommen wurden, sind alle wichtigen Werte für die Titration des Rezeptors **44** mit (*R*)-**PAM** als Gast in Tabelle 3.7 zusammengefasst.

c_{Gast} [mmol/l]	Äquivalente Gast	$\delta\text{-H}$ [ppm]	$\Delta\delta\text{-H}$ [ppm]
0.00	0.00	7.672	0.000
0.10	0.10	7.668	0.004
0.30	0.30	7.654	0.018
0.50	0.50	7.646	0.026
0.75	0.75	7.635	0.037
1.00	1.00	7.630	0.042
1.50	1.50	7.622	0.050
2.00	2.00	7.618	0.054
3.00	3.00	7.608	0.064
4.00	4.00	7.604	0.068
5.00	5.00	7.601	0.071

Tabelle 3.7: Zusammenfassung der Titrationsbedingungen und der chemischen Verschiebungen einer ^1H -NMR-Titrationsreihe (300 MHz, CDCl_3 , RT) von **44** ($c = 10^{-3}$ mol/l) und (*R*)-**PAM** als Gast.

Es wurden bei allen Titrations die gleichen Messpunkte bei Raumtemperatur vermessen und das Proton ausgewählt und dessen Verschiebung bestimmt, das die größte Veränderung bei Bindung des Gastes erfährt. Im Fall der Chinolinrezeptoren ist es das hervorgehobene Proton (Abbildung 3.25), welches sich am Chinolinseitenarmen befindet. Wird die freie Plattform betrachtet, so liegt dieses Proton im Einflussbereich der Imidazolringe. Lagert sich ein Kation in die Plattform ein, so drehen sich die Seitenarme ein wenig, wobei das Proton nach außen weggedreht wird. Dadurch verändert sich die chemische Umgebung, das Proton wird leicht hochfeldverschoben. Da die Veränderung der Verschiebung von der Stärke der Wechselwirkung des Gastes mit der Plattform abhängig ist, kann die Bindungsstärke berechnet werden.

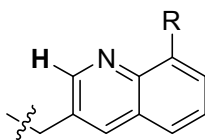


Abbildung 3.25: Darstellung des untersuchten Protons der Hydroxychinolinrezeptoren.

Um die Bindungskonstanten aus einzelnen Titrationsreihen auf dem in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Rechenweg bestimmen zu können, musste gewährleistet sein, dass es sich bei den gebildeten Wirt-Gast-Systemen um eine 1:1-Stöchiometrie handelt. Dies wurde überprüft, indem stichprobenartig Job-Plot-Titrations durchgeführt und ausgewertet wurden. Abbildung 3.26 zeigt beispielhaft das Job-Plot-Diagramm für die Titration des Rezeptors **44** mit (S)-PEA als Gast. Das Maximum der Kurve liegt genau bei 0.5 Äquivalenten, was einem 1:1-Komplex entspricht. Damit ist wiederum die Möglichkeit gegeben, die Affinitätskonstante auf dem in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Weg zu berechnen.

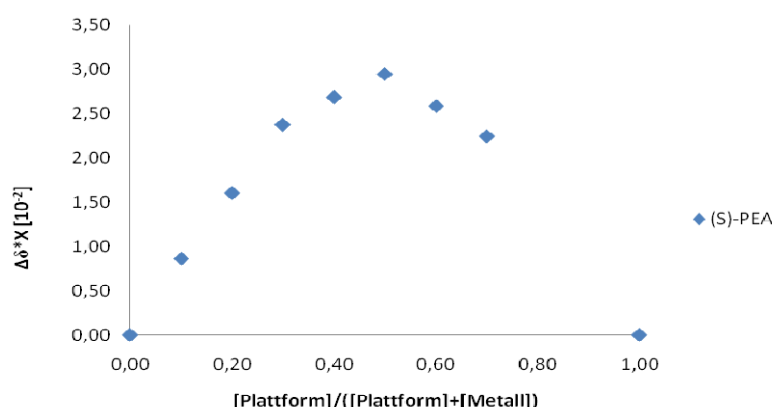


Abbildung 3.26: Job-Plot-Titration der Plattform **44** mit (S)-PEA als Gast zum Nachweis einer 1:1-Stöchiometrie.

Die fehlenden Messpunkte bei 0.8 und 0.9 Äquivalenten konnten aufgrund der schwachen Signalintensität des beobachteten Protonensignals im ^1H -NMR-Spektrum nicht genau bestimmt werden. Sie unterscheiden sich nicht eindeutig vom Rauschen des Spektrums und wurden deshalb nicht zur Auswertung herangezogen. Sie befinden sich aber im erwarteten Bereich. Außerdem sind sie für die Bestimmung der Lage des Maximums nicht relevant, die wichtigen Messpunkte um das Maximum

herum konnten genau bestimmt werden. Somit ist dessen Lage eindeutig bestimmbar, die fehlenden Messpunkte können deshalb vernachlässigt werden.

Anschließend wurden Titrationsen mit Rezeptor **44** und allen in Abbildung 3.24 dargestellten Kationenpaaren durchgeführt. Aus den aufgenommenen Spektren wurde die chemische Verschiebung in Abhängigkeit der zugegeben Ammoniumsalzkonzentrationen des relevanten Protons abgelesen und gegen die zugegebenen Äquivalente des Salzes aufgetragen. Abbildung 3.27 zeigt eine typische Titrationskurve für Rezeptor **44**.

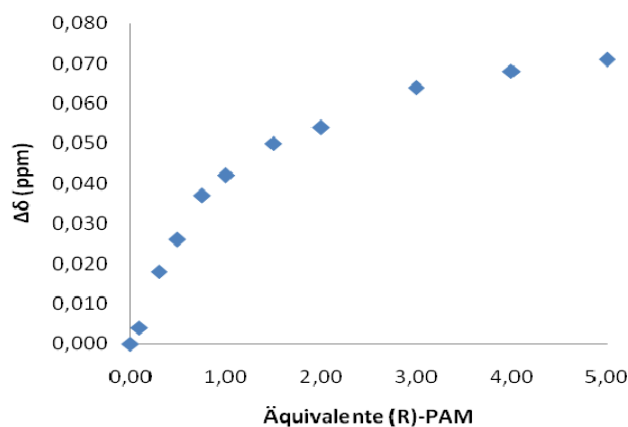


Abbildung 3.27: Titrationskurve der Titrationsreihe von **44** und (R)-PAM als Gast.

Die erhaltenen Ergebnisse sind für Rezeptor **44** in Tabelle 3.8 zusammengetragen. Es wurden neben den Bindungskonstanten die maximale Verschiebungsdifferenz des betrachteten Protonensignals, die Änderung der Gibbs'schen Energie, die Differenz von deren Änderung zwischen *R*- und *S*-Ammoniumsalzen sowie der Selektivitätsfaktor der einzelnen *R*- und *S*-Paare bestimmt.

Wirt-Gast-System	K_a [M ⁻¹]	Selektivitätsfaktor	ΔG_0 [kJ/mol]	$\Delta(\Delta G_0)^{[a]}$ [kJ/mol]	$\Delta\delta_{\max}$ [ppm]
44*(R)-PEA	3187 (± 571)	6.3	20.0	-4.6	0.069
44*(S)-PEA	20143 (± 13612)		24.6		0.091
44*(R)-PAM	2669 (± 498)	//	19.5	19.5	0.070
44*(S)-PAM	// ^[c]		//		0.004
44*(R)-NEA^[b]	5757 (± 1194)	3.6	21.5	-3.2	0.070
44*(S)-NEA^[b]	21107 (± 78121)		24.7		0.049
44*(R)-BEA	11182 (± 4682)	3.7	23.1	3.3	0.032
44*(S)-BEA	2972 (± 570)		19.8		0.077
44*(R)-BA	// ^[c]	//	//	//	0.007
44*(S)-BA	// ^[c]		//		0.007
44*(R)-AH	3797 (± 1030)	2.7	20.4	-2.5	0.048
44*(S)-AH	10438 (± 3394)		22.9		0.032
45*(R)-PEA	// ^[c]		//	//	0.005
45*(S)-PEA	// ^[c]		//	//	0.003
45*(R)-PAM	// ^[c]		//	//	0.003
45*(S)-PAM	// ^[c]		//	//	0.007
45*(R)-NEA^[b]	// ^[d]		//	//	0.015
45*(S)-NEA^[b]	// ^[d]		//	//	0.016

Tabelle 3.8: Zusammenfassung der aus ¹H-NMR-Titrationsexperimenten ermittelten Bindungskonstanten. [a] $\Delta(\Delta G_0) = (\Delta G_{R0}) - (\Delta G_{S0})$. [b] Als Lösungsmittel wurde CDCl₃ mit 2 % CD₃OD eingesetzt. [c] $\Delta\delta$ war zu gering für eine Bestimmung von K_a . [d] Aus der gemessenen Titrationskurve konnte keine Bindungskonstante durch das verwendete Rechenverfahren bestimmt werden.

Analog zu Rezeptor **44** sollte auch Rezeptor **45** vermessen werden. Dabei zeigte sich, dass sich bei Zugabe der Ammoniumsalzlösungen keine nennenswerten Verschiebungsdifferenzen des bisher untersuchten Protons beobachten ließen. Da bei diesem Rezeptor nur eine maximale Verschiebungsdifferenz von höchstens $\Delta\delta = 0.016$ ppm bei der Zugabe von (R)- und (S)-**PEA**, (R)- und (S)-**PAM** und (R)- und (S)-**BA** beobachtet werden konnte und kein Maximum erreicht wurde, wurden

auch keine Bindungskonstanten bestimmt. Auf die Durchführung weiterer Titrations mit Rezeptor **45** wurde verzichtet. Ein möglicher Grund für die nicht messbare Fähigkeit dieses Rezeptors, Kationen zu binden, kann in der Größe des Chlorsubstituenten des Chinolins liegen. Um Bindungskonstanten mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmen zu können, muss sich die Verschiebung des beobachteten Protons durch die Annäherung des eingelagerten Gastes verändern. Dies ist im Falle dieses Rezeptors nicht gegeben: Aufgrund der Größe des Chlorsubstituenten kann das Kation möglicherweise nicht im Hohlraum zwischen den Seitenarmen gebunden werden, sondern steht oberhalb der Chlorsubstituenten.

Da die beobachteten, maximalen Verschiebungsdifferenzen bei allen Titrations sehr gering waren, musste ausgeschlossen werden, dass sich die beobachteten Verschiebungen auf Lösungsmittelleffekte zurückführen ließen. Deshalb wurde die freie Plattform **44** als $2 \cdot 10^{-3}$ molare Lösung vorgelegt und schrittweise sechsmal um die Hälfte verdünnt. Von jeder Konzentration dieser Lösung wurde ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen und die chemische Verschiebung des beobachteten Protons bestimmt. Es konnte eine maximale Verschiebungsdifferenzen von $\Delta\delta_{\text{max}} = 0.010$ ppm gemessen werden, die ausschließlich durch Verdünnungseffekte hervorgerufen wird. Deshalb wurden für die Titrations, bei denen $\Delta\delta_{\text{max}} < 0.010$ ppm war, keine Bindungskonstante bestimmt.

Als nächstes wurde versucht, von den Titrations, bei denen ein Wert größer als 10000 M^{-1} bestimmt wurde, eine ^1H -NMR-Titration bei einer Konzentration von 10^{-4} mol/l zur Bestätigung der Messergebnisse durchzuführen. Dazu wurden alle Messlösungen um den Faktor 10 verdünnt und erneut ^1H -NMR-Spektren der einzelnen Messpunkte aufgenommen. Allerdings waren die erhaltenen maximalen Verschiebungsdifferenzen aufgrund der niedrigen Konzentrationen so gering, dass eine Berechnung der Konstante nicht möglich war. Die maximale Verschiebungsdifferenz bewegt sich hierbei in einem Bereich von $\Delta\delta_{\text{max}} = 0.010$ ppm, in dem wiederum nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die beobachteten Verschiebungen nicht auf Verdünnungseffekte zurückführen lassen. Auch die Durchführung von Verdünnungstitrations, bei denen eine festgelegte Zusammensetzung von Rezeptor und Kationen in Lösung vorgelegt wurde (hier: Plattform : Kation = 1 : 1), diese schrittweise um die Hälfte verdünnt wurde und jeweils ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen wurde,

schlugen aufgrund der geringen maximalen Verschiebungsdifferenzen fehl. Deshalb wurden die Werte, die in Tabelle 3.8 zusammengefasst wurden, als Grundlage für die Diskussion der Ergebnisse verwendet, auch wenn mit Bindungskonstanten von $K_a > 10000 \text{ M}^{-1}$ die Grenze der Anwendbarkeit von ^1H -NMR-Titrationsen in dieser Größenordnung erreicht wurde.

Werden die ermittelten Bindungskonstanten von Rezeptor **44** betrachtet, so lässt sich feststellen, dass sich bei der Zugabe der *tert*-Butylammoniumsalze von **BA** keine relevanten Verschiebungen ergaben und deshalb keine Bindungskonstanten berechnet werden konnten. Von allen anderen Ammoniumsalzpaaren ließen sich, mit Ausnahme von **PAM**, jeweils die Bindungskonstanten beider Enantiomere berechnen. Mittlere Selektivitäten konnten für die Komplexe von **44** für (S)-**AH** gegenüber (R)-**AH**, für (R)-**BEA** gegenüber (S)-**BEA** und (R)-**NEA** gegenüber (S)-**NEA** ermittelt werden. Die Selektivitätsfaktoren lagen zwischen 2.7 und 3.7. Für das jeweils bevorzugte Enantiomer konnte in den beiden ersten Fällen eine Bindungskonstante im Bereich von $K_a = 10000 \text{ M}^{-1}$ ermittelt werden, während für das schwächer gebundene Isomer Werte für die Bindungskonstante von $K_a = 3000 - 4000 \text{ M}^{-1}$ bestimmt wurden. Für **NEA** wurden Bindungskonstanten berechnet, die um den Faktor 2 höher waren als die von **AH** und **BEA**: Für das stärker gebundene Enantiomer (R)-**NEA** ergab sich eine Bindungskonstante von etwa $K_a = 20000 \text{ M}^{-1}$, für das schwächer gebundene Enantiomer etwa eine Bindungskonstante von $K_a = 6000 \text{ M}^{-1}$. Trotz der Bildung von stärkeren Komplexen konnte keine Erhöhung der Selektivität festgestellt werden. Eine wesentlich höhere Selektivität lässt sich bei der Bestimmung der Bindungskonstanten von **PEA** beobachten. Für das R-Enantiomer wurde eine Bindungskonstante von etwa $K_a = 3000 \text{ M}^{-1}$ ermittelt, für das S-Enantiomer mit etwa $K_a = 20000 \text{ M}^{-1}$ eine um den Faktor 6.3 höhere Bindungskonstante. In diesem Fall ist die Verdopplung der Bindungskonstante mit einer Verdopplung der Selektivität verbunden, wenn man die Bindungskonstanten von **PEA** mit den Bindungskonstanten von **AH** und **BEA** vergleicht.

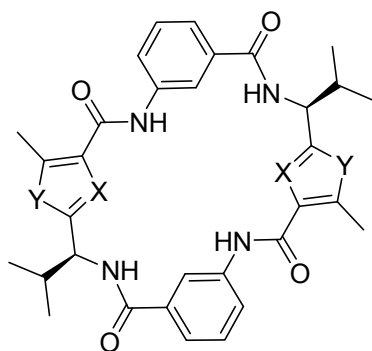
Eine Besonderheit ist bei der Vermessung von **PAM** zu beobachten gewesen. Für den Komplex von **44** mit (R)-**PAM** als Gast konnte eine relativ geringe Bindungskonstante von $K_a = 2669 \text{ M}^{-1}$ bestimmt werden. Dagegen ließ sich keine Bindungskonstante für den Komplex mit dem S-Enantiomer von **PAM** bestimmen. Es konnte nur

eine geringe, maximale Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta = 0.004$ ppm gemessen werden. Eine Wiederholung der Titrationsen mit den beiden **PAM**-Enantiomeren bestätigte die bereits erhaltenen Ergebnisse. Dies bedeutet, dass Rezeptor **44** in der Lage ist, selektiv das *R*-Enantiomer von **PAM** zu binden, während das *S*-Isomer überhaupt nicht gebunden wird. Dieses Verhalten zeigt, dass sich Rezeptor **44** hervorragend dafür eignet, zwischen den beiden Enantiomeren von **PAM** zu unterscheiden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, mit **44** einen Rezeptor zu synthetisieren, der in der Lage ist, chirale Ammoniumsalze als Gäste zu binden und zwischen ihren Enantiomeren zu unterscheiden. Dabei ist er in der Lage, bei **AH**, **BEA** und **NEA** mittlere Selektivitäten, eine gute Selektivität bei **PEA**, und eine hervorragende Selektivität bei **PAM** zu erreichen. Eine generelle Bevorzugung des *R*- oder des *S*-Enantiomers ließ sich allerdings nicht beobachten.

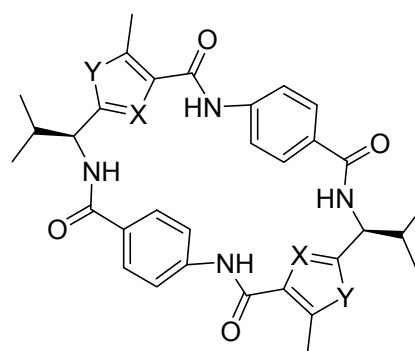
3.5 Darstellung C₂-symmetrischer Imidazol- und Thiazolklammern

Im Rahmen dieser Arbeit sollten verschiedene, C₂-symmetrische Klammern synthetisiert werden. Diese cyclischen Verbindungen setzen sich jeweils aus zwei Heterocycluseinheiten und zwei Verbindungseinheiten zusammen, die alternierend durch Peptidbindungen miteinander verknüpft sind. Als Heterocyclen wurden die zwei verschiedenen Thiazole (**72** und **108**) sowie das Imidazol **70** gewählt, als Verbindungseinheiten *meta*-Aminobenzoesäure, *para*-Aminobenzoesäure, *L*-Valin (**60**) und 2-Amino-5-carbonsäurepyrrol (**113**).



46: X = N, Y = S

56: X = N, Y = NH



47: X = N, Y = S

50: X = N, Y = NBn

55: X = N, Y = NH

Abbildung 3.28: Übersicht (1. Teil) der zu synthetisierenden, C₂-symmetrischen Heterocyclen-Klammern.

Die in Abbildung 3.28 und Abbildung 3.29 dargestellten Klammern sollten synthetisiert werden. Die benzylgeschützte Imidazol-*para*-Aminobenzoesäureklammer **50** und die benzylgeschützte Imidazol-Pyrrol-Klammer **49** sowie die Thiazolklammern **46** - **48** sollten im Anschluss auf ihre Eigenschaften, Anionen selektiv zu erkennen, untersucht werden (Kapitel 3.6). Dies ist bereits mit der benzylgeschützten Imidazol-*meta*-Aminobenzoesäureklammer **30** und der benzylgeschützten Imidazol-Valin-Klammer **31** sowie einer Oxazol- und einer Thiazol-Klammer (**32** und **33**) im Arbeitskreis von G. Haberhauer erfolgreich durchgeführt worden. Die freien Imidazol-

klammern **54** - **56** sollten zudem als Grundgerüst eingesetzt und mit einem Quartärphenylbaustein überbrückt werden (siehe Kapitel 3.7).

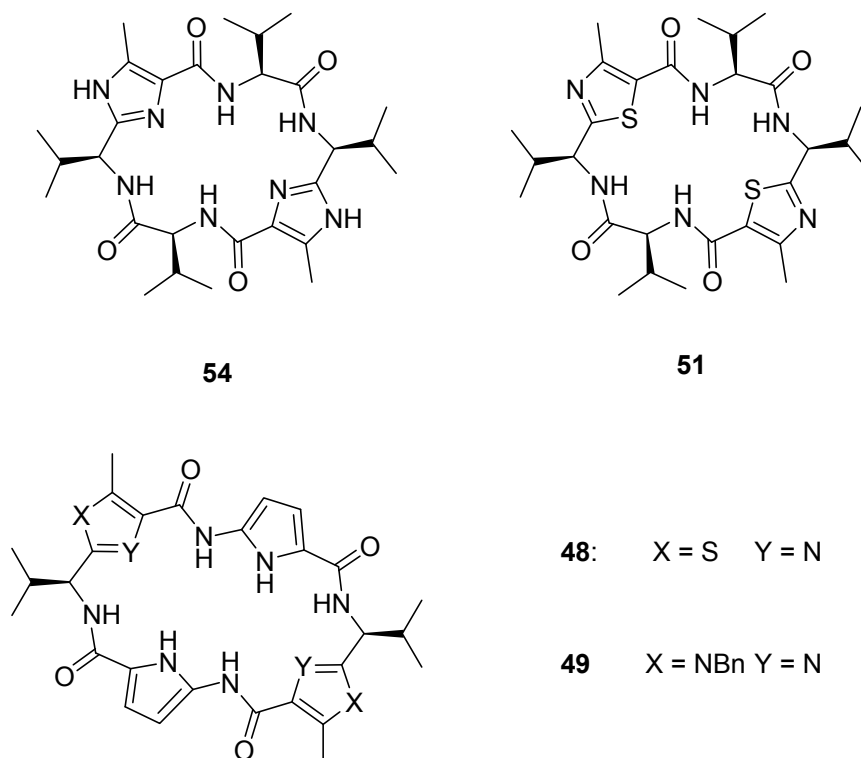
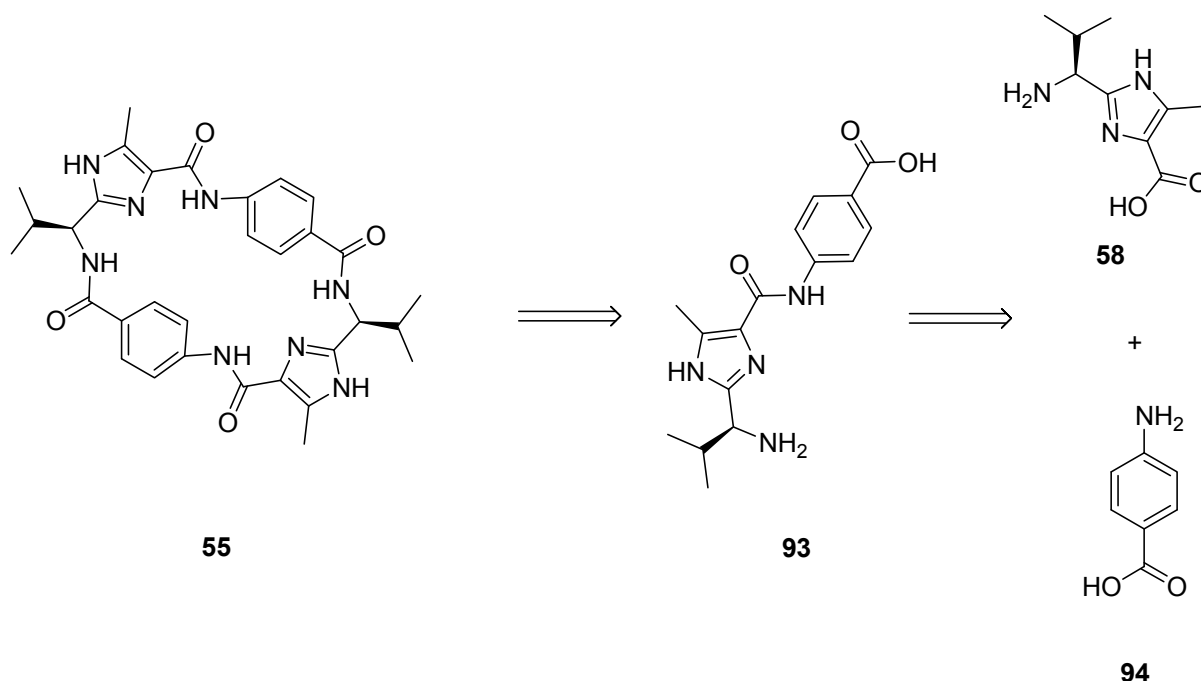


Abbildung 3.29: Übersicht (2. Teil) der zu synthetisierenden, C₂-symmetrischen Heterocyclen-Klammern.

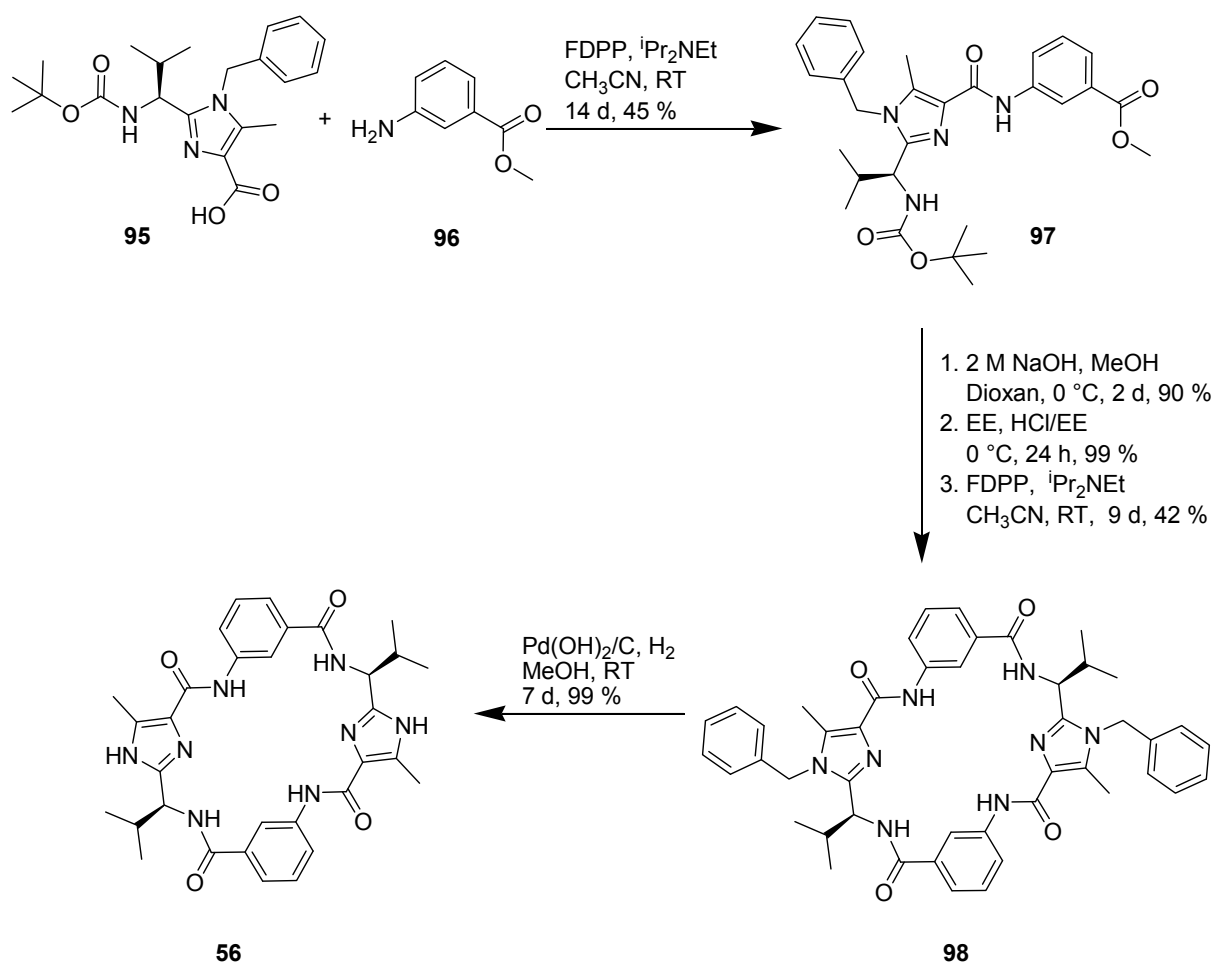
Die Retrosynthesen der einzelnen Klammern sind sich ähnlich, sie unterscheiden sich nur in der Wahl des Heterocyclus (Imidazol **70**, Thiazol **72** oder Thiazol **108**) und der Wahl des Verbindungsmoleküls (*L*-Valin, *meta*-Aminobenzoesäure, *para*-Aminobenzoesäure oder Pyrrol). Die Retrosynthesen der Heterocyclen sind analog der Retrosynthese des Imidazolbausteins, die in Kapitel 3.1.1 näher beschrieben wird. Zur Verdeutlichung wird hier beispielhaft auf die Retrosynthese der Imidazol-*para*-Aminobenzoesäureklammer **55** genauer eingegangen (Schema 3.15). Die Klammer lässt sich an den beiden Peptidbindungen zwischen dem Amin in der Nähe des Valin-Restes und der Carbonylgruppe am Aromaten spalten, so dass Baustein **93** erhalten wird. Dieser Baustein lässt sich wiederum an der Peptidbindung schneiden, und man erhält das Valin-substituierte Imidazol **58** sowie *para*-Aminobenzoesäure **94**.



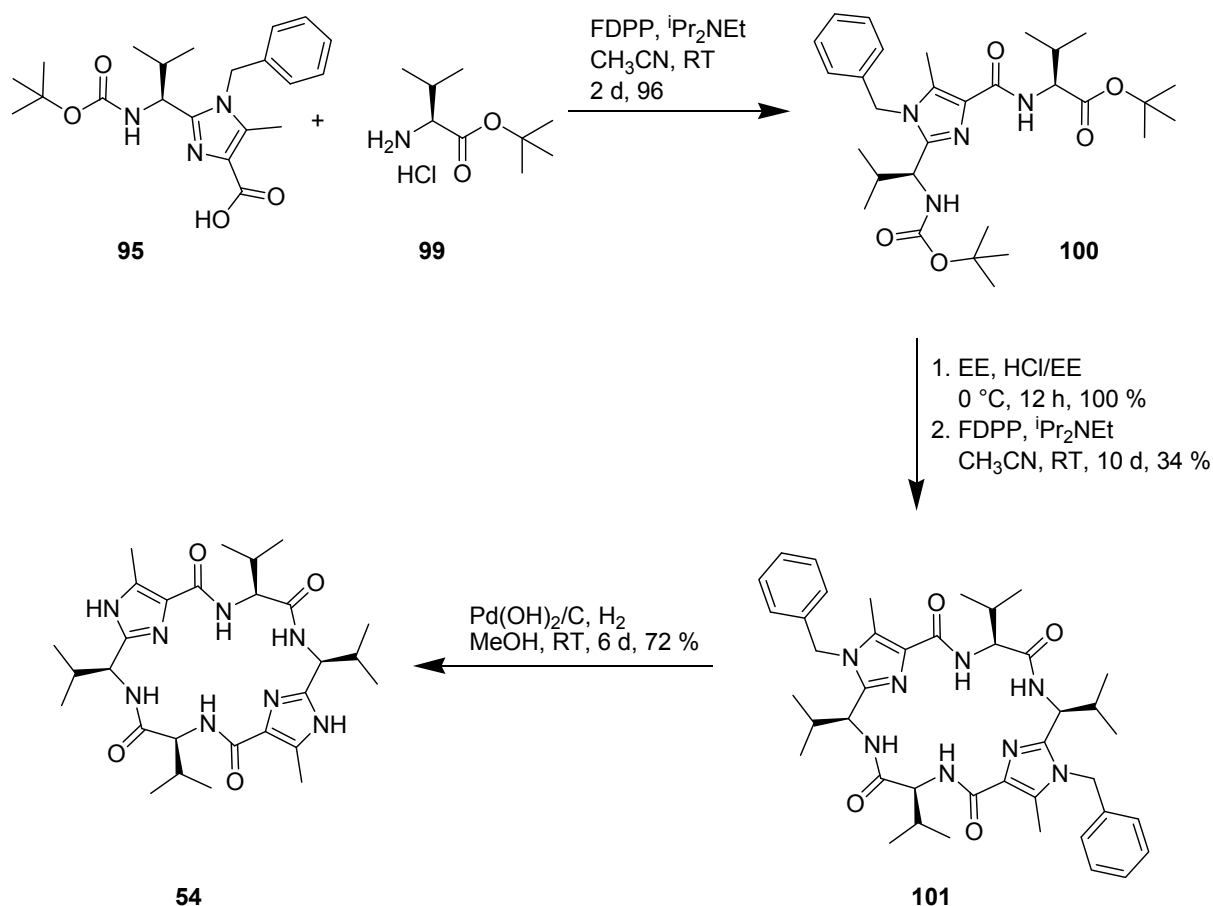
Schema 3.15: Retrosynthese der C₂-symmetrischen Klammern, verdeutlicht am Beispiel der Imidazol-*para*-Aminobenzoesäure-Klammer **55**.

Zuerst wurden die Klammern **56** (Schema 3.16) und **54** (Schema 3.17) auf den jeweiligen, literaturbekannten Wegen synthetisiert.^[77,91] Zur Darstellung der Monomereinheiten **97** und **100** wurde der am C-Terminus entschützte Imidazolbaustein **95** mit *meta*-Aminobenzoesäuremethylester **96** beziehungsweise dem *tert*-Butylester-geschützten Hydrochlorid von *L*-Valin (**99**) mit FDPP als Kupplungsreagenz umgesetzt. Anschließend wurden die Monomerbausteine **97** und **100** beidseitig entschützt. Der Benzoessäurebaustein **97** wurde zuerst verseift, um die freie Carbonsäure zu erhalten, und anschließend mit Chlorwasserstoff in Essigsäureethylester am N-Terminus entschützt. Im Falle des Valinbausteins (**100**) konnte die beidseitige Entschützung in einem Schritt durch die Verwendung von in Essigsäureethylester gelöstem Chlorwasserstoff erreicht werden. Die den Entschützungen folgenden Eintopfreaktionen konnten problemlos mit FDPP als Kupplungsreagenz durchgeführt werden. Die Klammern konnten nach säulenchromatographischer Reinigung mit Ausbeuten von 42 % im Falle der *meta*-Aminobenzoesäureklammer **98** und 34 % im Falle der Valin-Klammer **101** gewonnen werden. Abschließend wurden bei beiden Klammern die Benzylschutzgruppen reaktiv durch Hydrogenolyse entfernt. Die entschützten Verbindungen mussten nicht weiter gereinigt werden und konnten mit annähernd 100 %-iger Ausbeute als weißer Feststoff isoliert werden. Die genauen

Reaktionsbedingungen sowie die Ausbeuten aller Reaktionsschritte können den Schemata 3.16 und 3.17 entnommen werden.

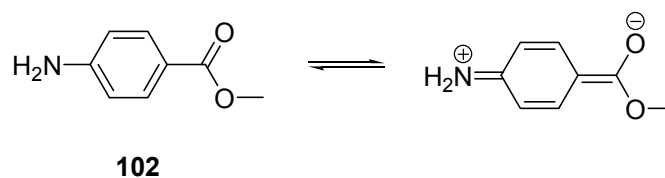


Schema 3.16: Darstellung der *meta*-Aminobenzoesäure-Klammer **56**.



Schema 3.17: Darstellung der Valin-Klammer **54**.

Die Synthese der *para*-Aminobenzoesäureklammer **55** mit Imidazolen als Heterocyclus erwies sich als schwieriger. Die Nucleophilie des Amins des Aminobenzoesäuremethylesters **102** ist durch die Carbonylgruppe in *para*-Stellung im Vergleich zur *meta*-Aminobenzoesäure stark herabgesetzt (Schema 3.18).



Schema 3.18: Mesomere Grenzformeln des *para*-Aminobenzoesäuremethylester (**102**) als Begründung für die herabgesetzte Nucleophilie der Amin-Funktion.

Der Imidazolbaustein **95** wurde mit **102** gekuppelt (Schema 3.19). Die Verwendung von FDPP als Kupplungsreagenz führte mit einer Ausbeute von 30 % zum

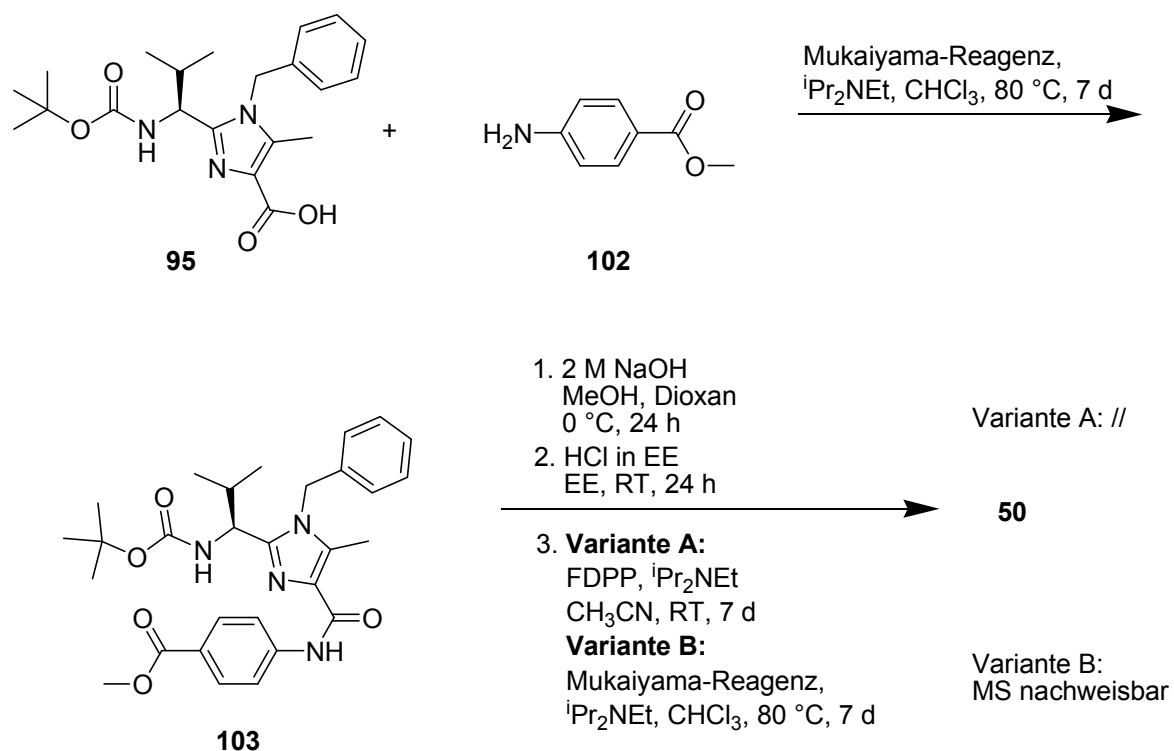
gewünschten Rohprodukt. Allerdings ließ sich das Produkt nicht säulenchromatographisch von den Resten des Kupplungsreagenzes trennen, weshalb es nicht sauber isoliert werden konnte. Aus diesem Grund wurden weitere Kupplungsreagenzien unter unterschiedlichen Bedingungen getestet. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 3.9 zusammengestellt. Es lässt sich resümieren, dass sich weder mit PyBOP noch mit *iso*-Butyloxychlorformiat als Kupplungsreagenzien eine Bildung des Produktes beobachten ließ. Einzig nach der Umsetzung der Edukte mit dem Mukaiyama-Reagenz in Methylenchlorid bei Raumtemperatur konnte das gewünschte Produkt nach zwei Tagen detektiert und sauber isoliert werden. Allerdings war die Ausbeute mit 9 % sehr gering. Durch Variation des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und der Reaktionsdauer konnte die Ausbeute erhöht werden: Mit Chloroform als Lösungsmittel und bei 80 °C Ölbadtemperatur konnten nach 7 Tagen 26 % des gewünschten Produktes sauber als weißer Feststoff gewonnen werden.

Kupplungsreagenz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Dauer [d]	Ausbeute [%]
FDPP	CH ₃ CN	25	7	30 ^[a]
PyBOP	DMF	25	7	//
<i>iso</i> -Butyloxychlorformiat	THF	-40	1	//
Mukaiyama-Reagenz	DCM	25	1	9
Mukaiyama-Reagenz	DCM	40	1	15
Mukaiyama-Reagenz	CDCl ₃	80	2	21
Mukaiyama-Reagenz	CDCl ₃	80	7	26

Tabelle 3.9: Vergleich der Ansätze der Kupplungen des Imidazolbausteins **95** mit *para*-Aminobenzoesäuremethylester **102** unter Verwendung verschiedener Kupplungsreagenzien bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen. [a] Verunreinigt.

Auch die weitere Umsetzung des *para*-Aminobenzoesäure-Bausteins (**103**) bereitete Probleme und führte nach beidseitiger Entschützung und Kupplung mit FDPP - analog der oben beschriebenen Synthesen der Valin- und der *meta*-Aminobenzoesäureklammer - nicht zum gewünschten Produkt (Schema 3.19, Variante A). Die Klammer (**50**) konnte im Rohprodukt massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden. Auch nach der Aufarbeitung und einer säulenchromatographischen

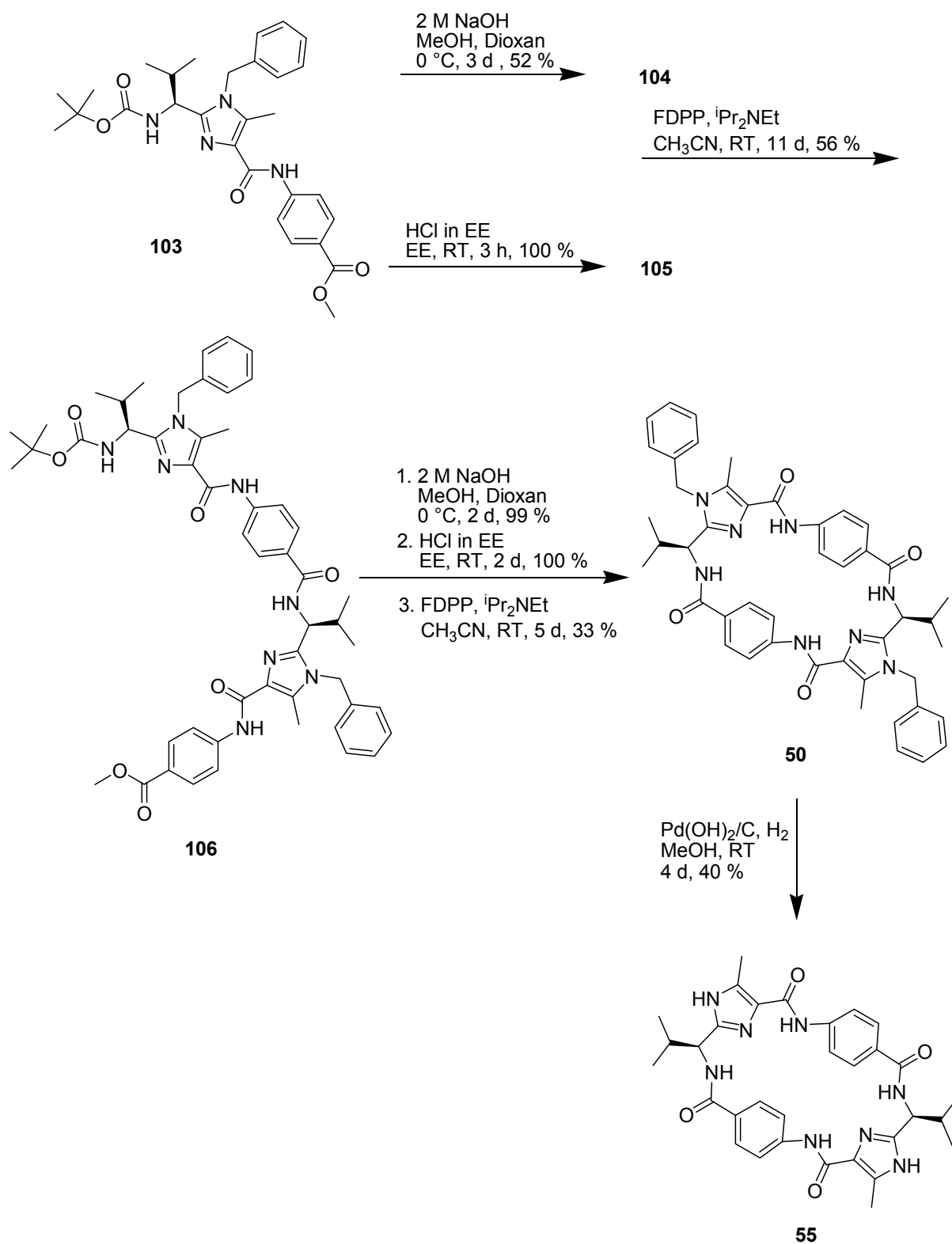
Trennung der Reaktionslösung mit anschließender massenspektrometrischer und ^1H -NMR-spektroskopischer Analyse konnte das Produkt nicht identifiziert werden. Die Umsetzung mit dem Mukaiyama-Reagenz führte ebenfalls nicht zum Erfolg. Der massenspektrometrische Nachweis des Produkts aus der Reaktionslösung gelang zwar, allerdings war eine Isolierung des Produktes nicht möglich (Schema 3.19, Variante B).



Schema 3.19: Syntheseversuche der Imidazol-*para*-Aminobenzoessäureklammer **50**.

Deshalb wurde ein anderer Weg gewählt, der abschließend zum Ziel führte (Schema 3.20). Ein Teil des Monomers **103** wurde mit Natronlauge in die freie Carbonsäure **104** überführt, während gleichzeitig die gleiche Menge des Bausteins durch die Zugabe von in Essigsäureethylester gelöstem Chlorwasserstoff in das Ammonium-Salz des freien Amins **105** überführt wurde. Danach wurden beide Produkte in Acetonitril mit FDPP zum Dimer **106** gekuppelt. Diese Reaktion verlief problemlos, und die Ausbeute des weißen Feststoffes war mit 56 % akzeptabel. Als nächstes wurde **106** nach den bekannten Methoden erst OH- und dann NH-entschützt, um es im letzten Schritt in hoher Verdünnung mit FDPP als Kupplungsreagenz zu

cyclisieren. Dieser Schritt gelang, allerdings lag die Ausbeute mit 33 % und einer absoluten Ausbeute von $m = 22$ mg weit unter dem erhofften Wert.



Schema 3.20: Synthese der Imidazol-*para*-Aminobenzoesäureklammer **55**.

Im ^1H -NMR-Spektrum, das in deuteriertem Chloroform als Lösungsmittel aufgenommen wurde, lässt sich die C_2 -Symmetrie des hergestellten Systems (**50**) gut erkennen: Die Methylgruppen des Valinrestes spalten im Hochfeld bei etwa $\delta = 1.00$ ppm ebenso wie die aromatischen Protonen im aromatischen Bereich in jeweils zwei Dubletts auf. Zudem weisen die aromatischen Protonen der *para*-Aminobenzoesäure-Einheit den erwarteten Dacheffekt auf. Auch die diastereotopen Methylenprotonen zeigen die erwarteten Dubletts bei $\delta = 5.19$ ppm und $\delta = 5.73$ ppm. Eine größere Menge der Klammer konnte jedoch nicht synthetisiert werden, da die absoluten Ausbeuten immer schlechter wurden, je größer die Ansatzgröße war. Auch eine Wiederholung des Ansatzes unter genau den gleichen Versuchsbedingungen ergab eine absolute Ausbeute von 2 mg. Deshalb konnten die geplanten ^1H -NMR-Titrationsen mit anionischen Gästen nicht durchgeführt werden. Die geringen, synthetisierten Mengen reichten jedoch aus, um zu versuchen, die hergestellte Klammer nach der reduktiven Entfernung der Benzylschutzgruppen, die mit einer Ausbeute von 40 % gelang, mit einem Quartärphenylsystem zu überbrücken. Darauf wird in Kapitel 3.6 näher eingegangen.

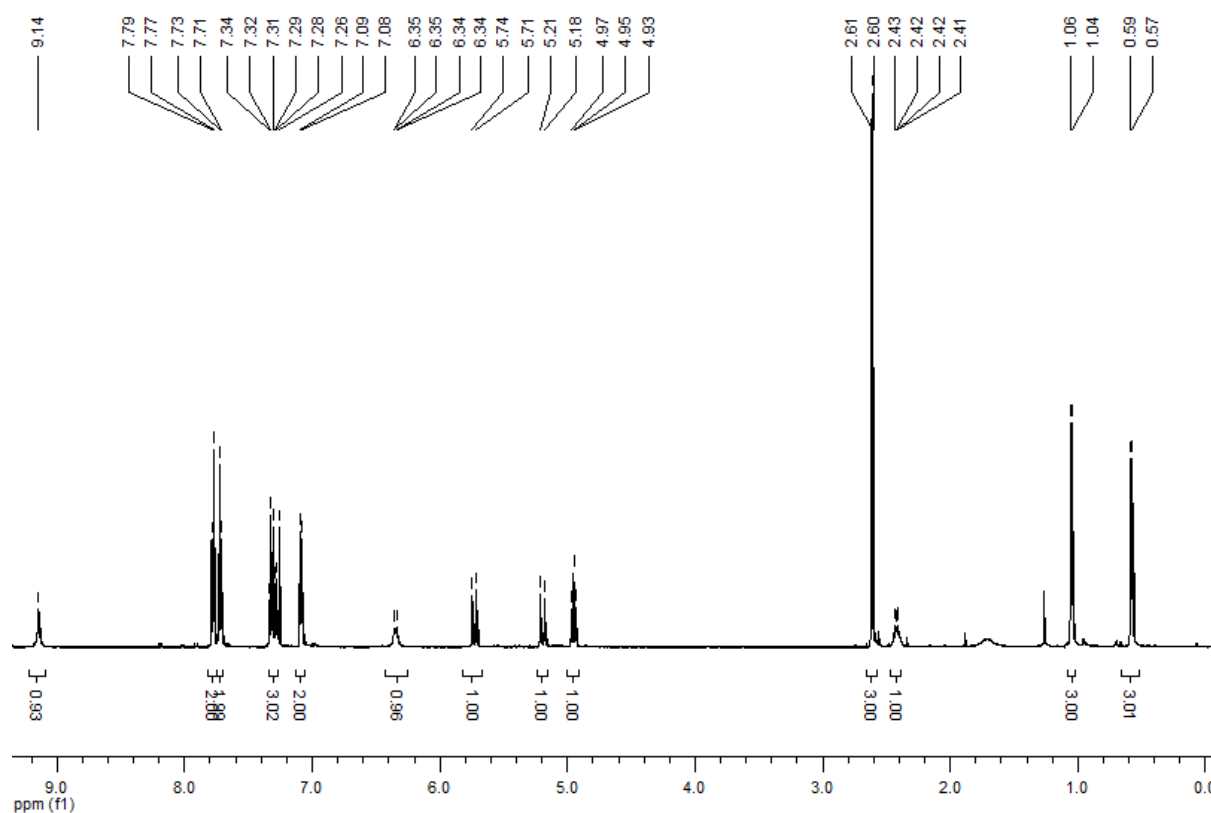
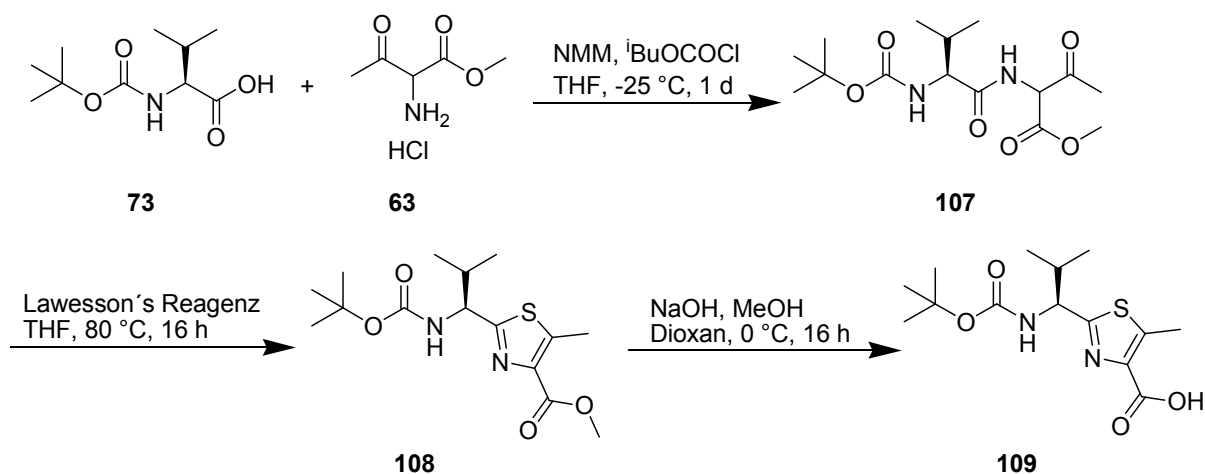


Abbildung 3.20: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3) der geschützten *para*-Aminobenzoesäureklammer **50**.

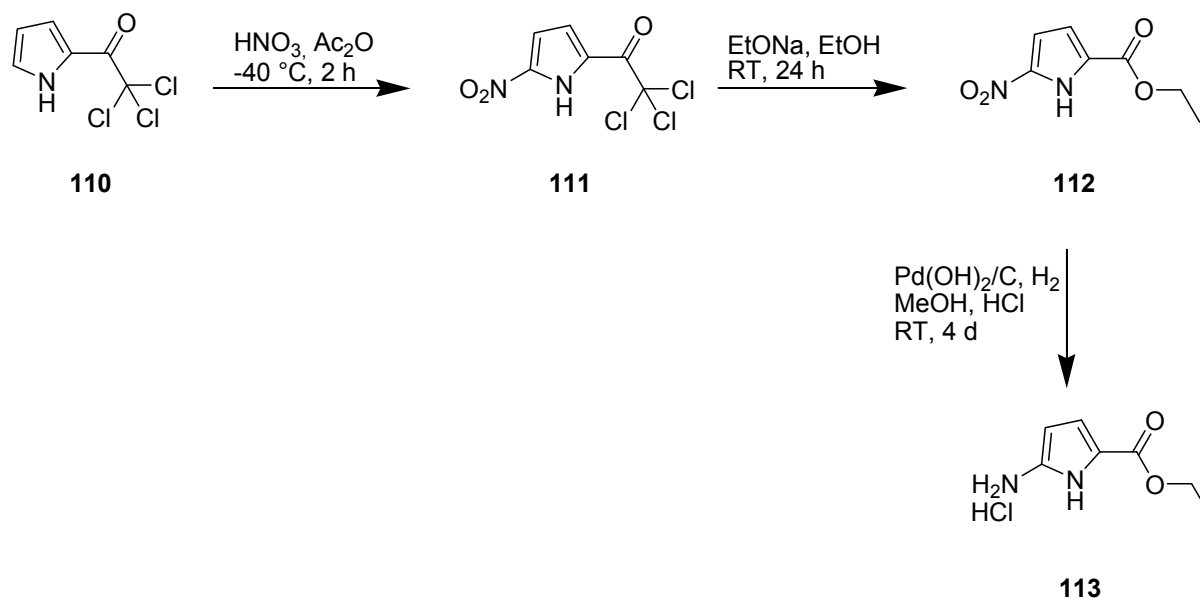
Des Weiteren wurden drei verschiedene Klammern mit dem Thiazol **108** als Grundbaustein synthetisiert. Die Synthese dieses Grundbausteins ist bereits literaturbekannt und wurde analog dazu durchgeführt (Schema 3.21).^[92] Ausgangssubstanz für diese Synthese ist die Aminosäure Boc-L-Valin (**73**). Sie wurde in der oben bereits beschriebenen Reaktion mit dem Aminoketoester **63** in Gegenwart von *iso*-Butyloxycarbonylchlorid gekuppelt. **107** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 86 % erhalten werden. Die Überführung in den Thioester und die anschließende Cyclisierung zum Thiazol (**108**) erfolgte in einer Eintopfreaktion und wurde bei 100 °C unter Zugabe von Lawesson's-Reagenzes durchgeführt. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 31 % als weißer Feststoff erhalten werden. Anschließend wurde der Ester bei 0 °C mit Natronlauge zur Carbonsäure verseift. Dies gelang mit einer Ausbeute von 100 %. Das Produkt wurde als gelber Feststoff isoliert.



Schema 3.21: Darstellung des Thiazolbausteins **108** sowie dessen Überführung in die Carbonsäure **109**.

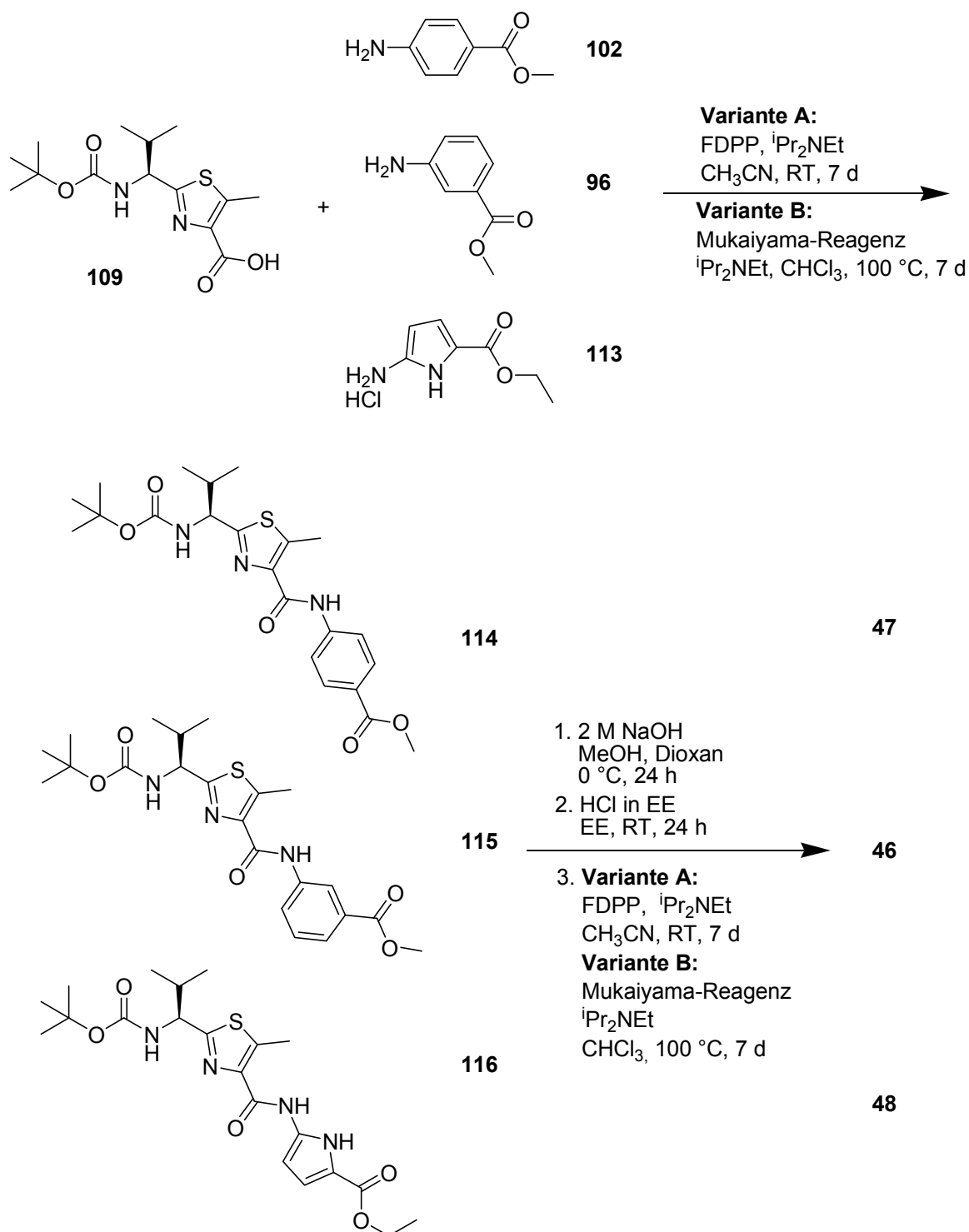
Der Thiazolbaustein **109** wurde anschließend jeweils mit *meta*-Aminobenzoesäuremethylester (**96**), *para*-Aminobenzoesäuremethylester (**102**) und Pyrrol **113** (Schema 3.23) gekuppelt. Die Aminobenzoesäuren sind als Methylesterderivate käuflich erhältlich. Das Pyrrol musste, ausgehend von 2,2,2-Trichlor-1(*1H*-pyrrol)ethanon (**110**), synthetisiert werden. Die Synthese des Pyrrols **113** ist in Schema 3.22 dargestellt. Die ersten beiden Stufen sind literaturbekannt^[93] und konnten analog dazu durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen der ebenfalls bereits bekannten dritten Stufe mussten allerdings variiert werden, da eine Reaktionsführung

bei 30 bar in den Laboratorien der Universität Duisburg-Essen nicht möglich war. Zuerst erfolgte die Nitrierung des Pyrrols **110** mit Salpetersäure bei 0 °C, da Pyrrole bei Raumtemperatur gegenüber Mineralsäuren instabil sind.^[94] Das Produkt **111** konnte nach vollständiger Reaktion bei 0 °C mit Wasser als weißer Feststoff ausgefällt werden. Anschließend musste es jedoch noch säulenchromatographisch gereinigt werden und wurde mit einer Ausbeute von 43 % erhalten. Danach wurde **111** analog dem letzten Schritt der Haloform-Reaktion in den Ethylester **112** überführt. Das Produkt konnte in einer Ausbeute von 82 % als weißer Feststoff isoliert werden. Im letzten Schritt wurde die Nitrogruppe unter Wasserstoffatmosphäre mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle als Katalysator in das Amin überführt. Die Reduktion gelang in Methanol innerhalb von vier Tagen. Durch die Zugabe von Salzsäure zur Reaktionslösung wurde das Produkt als Ammoniumsalz (**113**) erhalten. Die Umsetzung gelang mit einer Ausbeute von 99 %. Nur bei der ersten Stufe war eine säulenchromatographische Reinigung nötig, die Produkte der zweiten und dritten Stufe waren analysenrein und konnten direkt weiter umgesetzt werden.



Schema 3.22: Darstellung des Pyrrols **113**.

Der Thiazolbaustein (**109**) wurde jeweils mit **102**, **96** und **113** gekuppelt und nach beidseitiger Entschützung der OH- und NH-Termini weiter zur entsprechenden Klammer umgesetzt (Schema 3.23).



Schema 3.23: Darstellung der Thiazol-Klammern **46**, **47** und **48**.

Da sich FDPP als Kupplungsreagenz bei der Synthese des Imidazol-*para*-Aminobenzoessäure-Bausteins **103** als schlecht geeignet erwiesen hat, wurden die hier vorgestellten Synthesen sowohl mit FDPP als auch mit dem Mukaiyama-Reagenz als Kupplungsreagenz durchgeführt und die Ergebnisse verglichen. In Tabelle 3.10 sind

die erreichten Ausbeuten aufgeführt. Die Ausbeuten lagen bei **115** bei beiden Wegen mit rund 50 % in der gleichen Größenordnung. Die Umsetzung zu **114** gelang besser mit dem Mukaiyama-Reagenz, die Umsetzung zu **116** erreichte mit FDPP ein besseres Ergebnis. Allerdings war die säulenchromatographische Reinigung der Ansätze mit dem Mukaiyama-Reagenz einfacher, da sowohl die Reste des Kupplungsreagenzes als auch das im Überschuss eingesetzte Amin sich durch die wässrige Aufarbeitung vollständig abtrennen ließen. Die Abtrennung der Kupplungsreagenzrückstände von FDPP ist wässrig nicht möglich, diese muss säulenchromatographisch erfolgen. Liegen die R_f -Werte dieser Rückstände im Bereich der R_f -Werte des gewünschten Produktes, so wird die säulenchromatographische Reinigung schwierig, wenn nicht sogar unmöglich. Für eine zukünftige Verwendung des Mukaiyama-Reagenz spricht zudem, dass es wesentlich kostengünstiger eingekauft werden kann und unempfindlicher gegen Sauerstoff und Wasser ist, was eine Lagerung über einen längeren Zeitraum ermöglicht.

Baustein	Bindeglied	Kupplungsreagenz	Ausbeute [%]
109	96	FDPP	54
109	96	Mukaiyama-Reagenz	50
109	102	FDPP	9
109	102	Mukaiyama-Reagenz	50
109	113	FDPP	52
109	113	Mukaiyama-Reagenz	13

Tabelle 3.10: Vergleich der Ansätze der Kupplungen des Thiazols **109** mit FDPP mit den Kupplungsansätzen mit dem Mukaiyama-Reagenz.

Die Bausteine **114**, **115** und **116** wurden beidseitig entschützt, um anschließend in einer Eintopfreaktion zu den entsprechenden Klammern cyclisiert werden zu können. Bisher ist der Einsatz des Mukaiyama-Reagenz für Makrocyclisierungen nicht literaturbekannt. Zu Vergleichszwecken wurden die Cyclisierungen zu den Klammern daher sowohl mit FDPP als auch mit dem Mukaiyama-Reagenz durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.11 zusammengefasst. Es zeigte sich, dass sich das Mukaiyama-Reagenz nur teilweise für die Eintopfcyclisierungen zu den entsprechenden Klammern eignete. Im Fall der *meta*-Aminobenzoesäureklammer **46** konnte auf

beiden Wegen das gewünschte Produkt isoliert werden. Allerdings war die Ausbeute des Mukaiyama-Ansatzes mit 12 % höher als die des FDPP-Ansatzes (4 %). Bei der Umsetzung des Thiazol-Pyrrol-Bausteins **116** erwies sich FDPP als das wirkungsvollere Kupplungsreagenz. Es konnte eine Ausbeute der Klammer **48** von 32 % erzielt werden, während sich das gewünschte Produkt im Mukaiyama-Ansatz nur massenspektrometrisch nachweisen ließ. Die Darstellung der *para*-Aminobenzoesäureklammer **47** gelang mit keinem der beiden Kupplungsreagenzien in einer Eintopfreaktion in genügender Ausbeute und Reinheit. Das gewünschte Produkt konnte zwar jeweils massenspektrometrisch detektiert werden, die Isolierung und Reinigung gelang jedoch nicht. Als Produkte konnten nach zweimaliger, säulenchromatographischer Reinigung verunreinigte 2 mg (4 %, Mukaiyama) und verunreinigte 3 mg (5 %, FDPP-Ansatz) erhalten werden.

Klammer	Kupplungsreagenz	Ausbeute [%]
46	FDPP	4
46	Mukaiyama-Reagenz	12
47	FDPP	5 ^[a]
47	Mukaiyama-Reagenz	4 ^[a]
48	FDPP	32
48	Mukaiyama-Reagenz	n. b.

Tabelle 3.11: Vergleich der Ansätze der Cyclisierungen zu den Klammern mit FDPP und dem Mukaiyama-Reagenz als Kupplungsreagenz. [a] Verunreinigt.

Da die Synthese der *para*-Aminobenzoesäure-Klammer (**47**) in einer Eintopfreaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde versucht, die Klammer analog der Vorgehensweise zum Aufbau der Klammer **50** schrittweise aufzubauen. Hierfür wurde ein Teil des Bausteins in die freie Säure überführt, während ein anderer Teil in das freie Amin überführt wurde. Die sich anschließende Kupplung zum Dimer lieferte das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 24 % in genügender Reinheit. Das Dimer wurde anschließend wieder in die freie Säure mit Natronlauge mit einer 100%iger Ausbeute überführt. Die Entschützung des Amins führte mit einer Ausbeute von 100 % zu einem weißen Feststoff, der weder in Acetonitril noch in Chloroform gelöst werden konnte. Weder die Zugabe von Hünigbase in Acetonitril noch die Zugabe des Kupplungsreagenzes FDPP führten dazu, dass sich das Edukt löste.

Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zu keinem Ergebnis. Die gewünschte Klammer konnte deshalb nicht dargestellt werden, auf Messungen musste verzichtet werden.

Die Pyrrolklammer **48** konnte ebenfalls nicht vermessen werden. Die Synthese gelang zwar ohne Probleme und konnte sowohl durch die Aufnahme eines ^1H -NMR-Spektrums (Abbildung 3.21) als auch massenspektrometrisch belegt werden. Im ^1H -NMR-Spektrum ist die perfekte C_2 -Symmetrie deutlich zu erkennen: Es liegt magnetische Äquivalenz der beiden Monomereinheiten vor. Die Methylgruppen des Valins spalten im Hochfeld deutlich in jeweils ein Dublett auf, und auch die Protonen des Pyrrols liegen jeweils als Dublett im Tieffeld vor. Allerdings ist das Produkt nicht stabil. Es zersetzt sich bei Raumtemperatur sowohl in Lösung als auch in Reinsubstanz. Dies war unter anderem an einer Änderung der Farbe des restlichen Produktes zu erkennen: Der ehemals weiße Feststoff wurde im Verlauf weniger Tage braun. Die Aufnahme eines weiteren ^1H -NMR-Spektrums zeigte deutlich die Zersetzung, das Produkt war nicht mehr zu identifizieren. Auch die Vorstufen der Klammer veränderten innerhalb einiger Wochen ihre Farbe und wurden allmählich bräunlich, was auf eine teilweise Zersetzung hindeutet. Die Zeit, die für die Vorbereitung einer Anionen-Titrationsreihe benötigt wurde, war größer als der zeitliche Rahmen, in dem davon ausgegangen werden konnte, dass sich die Klammer nur vernachlässigbar wenig zersetzt hatte. Eine erneute säulenchromatographische Reinigung und anschließende Isolierung des Produktes gelang nicht. Auf weitere Analysen wurde aus diesem Grund verzichtet.

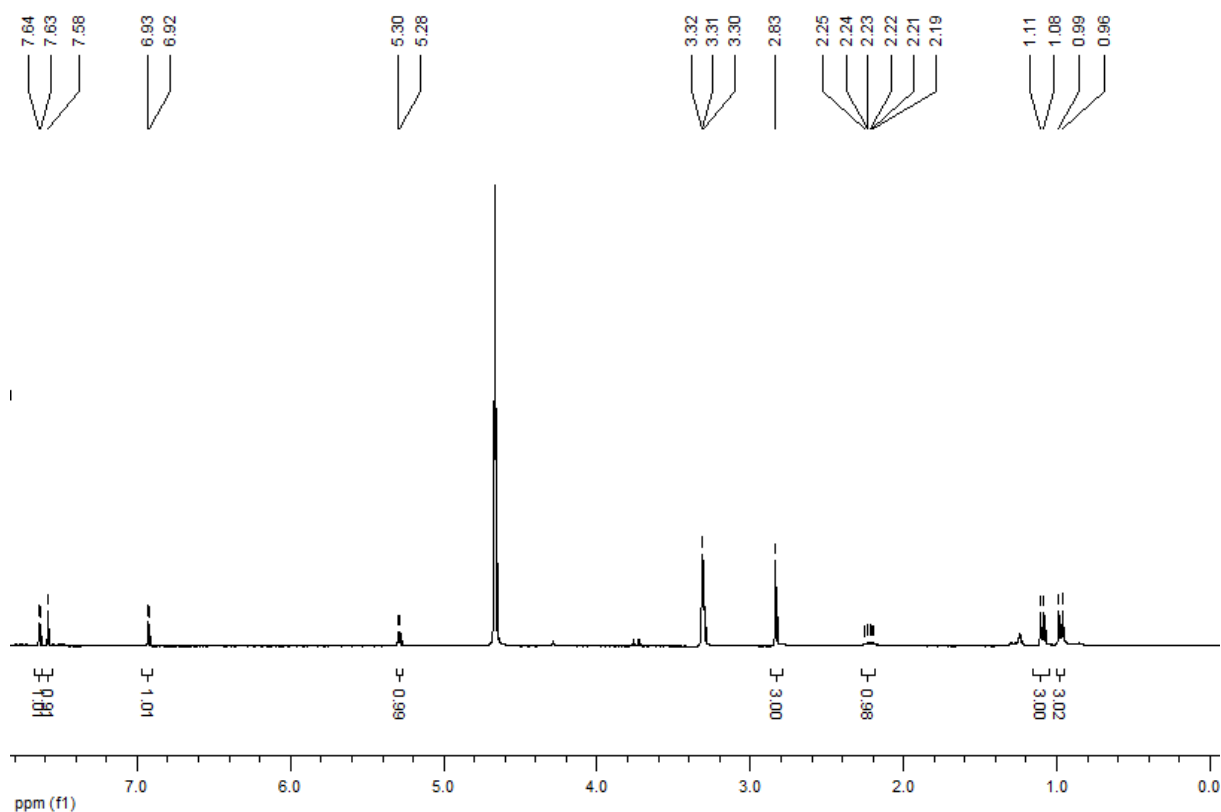


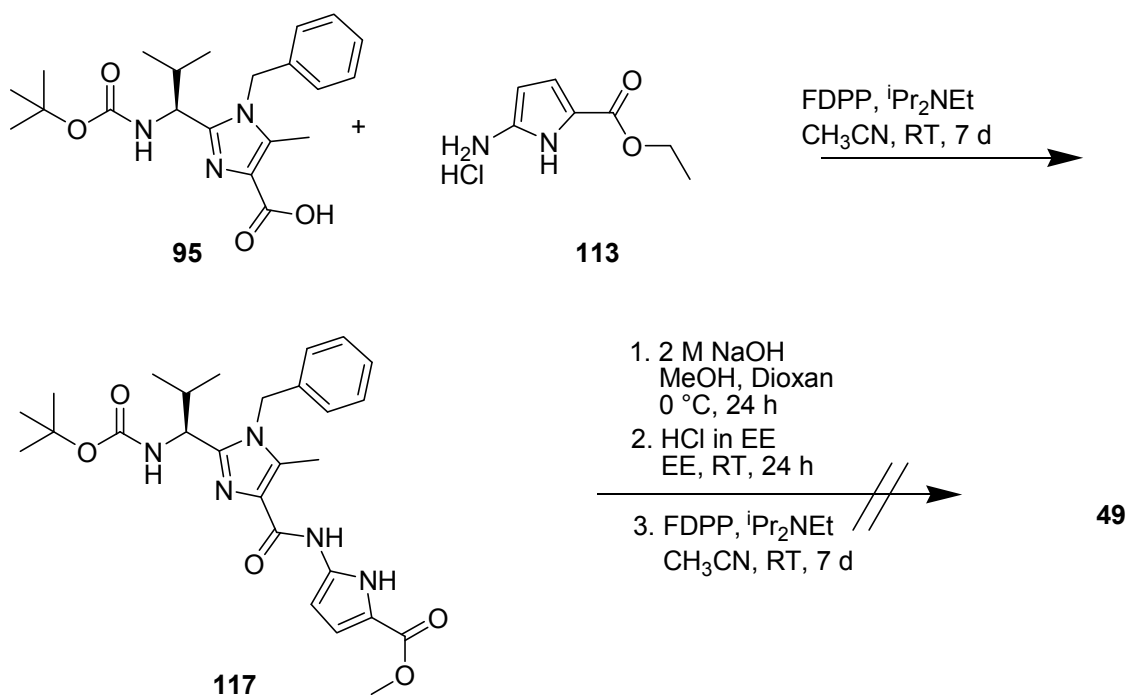
Abbildung 3.21: Sauberes ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CD_3OD) der Pyrrolklammer **48**.

Klammer **46** besitzt ebenfalls eine ideale C_2 -Symmetrie (Abbildung 3.22): Die zwei Monomereinheiten zeigen jeweils magnetische Äquivalenz. Zu erkennen ist dies unter anderem an der Aufspaltung der Methylgruppe der Valinreste in zwei Dubletts bei $\delta = 1.01$ ppm und $\delta = 1.11$ ppm. Das Multiplett bei $\delta = 2.26 - 2.33$ ppm lässt sich dem β -Proton des Valinrestes zuordnen, das Singulett bei $\delta = 2.88$ ppm der Methylgruppe des Thiazols. Das Signal des α -Protons der Valingruppe erscheint im Bereich von $\delta = 5.36 - 5.39$ ppm. Die Signale der Amidprotonen sind bei $\delta = 7.09$ ppm und $\delta = 9.39$ ppm zu sehen. Die vier Protonensignale des Aromaten erscheinen im Bereich zwischen $\delta = 7.22$ ppm und $\delta = 8.69$ ppm. Ihr Aufspaltungsmuster mit zwei Dubletts, einem Triplet und einem Singulett entspricht dem Aufspaltungsmuster eines *meta*-substituierten Aromaten.



klammer 46.

Eine weitere Klammer, deren Synthese durchgeführt wurde, ist Klammer **49** (Schema 3.24). Hierfür wurde die freie Säure des Imidazolbausteins **95** mit **113** und FDPP als Kupplungsreagenz umgesetzt und lieferte das gewünschte Produkt (**117**) mit einer Ausbeute von 67 %. Dessen beidseitige Entschützung verlief ohne Probleme. Die freie Säure konnte als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 99 % erhalten werden. Das freie Amin war ebenfalls ein weißer Feststoff, der mit einer 99 %-igen Ausbeute gewonnen wurde. Die abschließende Kupplung mit FDPP als Kupplungsreagenz gelang jedoch wiederum nicht. Das Produkt konnte in der Reaktionslösung zwar massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Die Isolierung und Reinigung gelang jedoch nicht. Auch die Verwendung des Mukaiyama-Reagenzes führte nicht zum gewünschten Produkt. Die Untersuchung der Rezeptoreigenschaften von Klammer **49** konnte deshalb nicht durchgeführt werden.

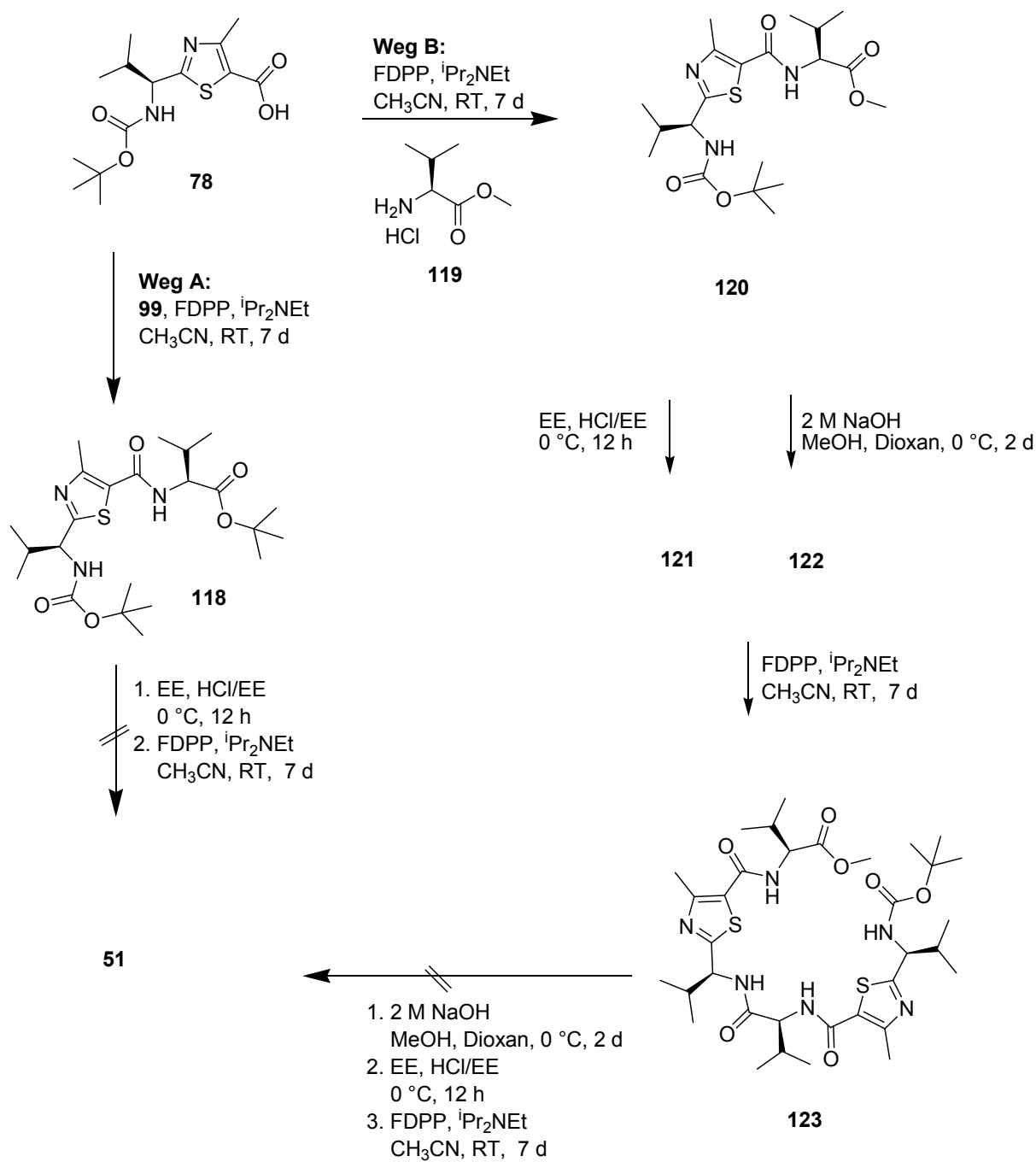


Schema 3.24: Syntheseweg der Pyrrol-Klammer **49**.

Als letztes wurde der Versuch der Synthese der Klammer **51** durchgeführt (Schema 3.25). Sie setzt sich aus dem Thiazolbaustein **78** und *L*-Valin als Brückeneinheit zusammen. Die Kupplung des Bausteins **78** und dem am C-Terminus als *tert*-Butylester geschützten Hydrochlorid der Aminosäure (**99**) verlief problemlos. Nach gleichzeitiger, beidseitiger Entschützung der funktionellen Gruppen gelang die Eintopfcyclisierung mit FDPP allerdings nicht (Weg A). Auch der schrittweise Aufbau der Klammer (**51**) - die Kupplung des Thiazolbausteins **78** mit dem Methylester des Hydrochlorids der Aminosäure **119**; die jeweils einseitige Entschützung des Bausteins **120**, zum einen in die freie Säure (**122**), zum anderen in das freie Amin (**121**); die Synthese des Dimers **123**, dessen beidseitige Entschützung und anschließende Cyclisierung in hoher Verdünnung - scheiterte auf der letzten Stufe (Weg B). Verbindung **51** konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden, die Isolierung gelang jedoch nicht. Zudem konnte bei einem Ansatz des Dimers **123** eine Racemisierung des Produktes, erkennbar an drei statt der erwarteten zwei Signale der Methylgruppe des Thiazols sowie einer nicht eindeutigen Aufspaltung in Dubletts der Methylgruppen der Valinreste, beobachtet werden. Die einzelnen Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Schema 3.25 dargestellt. Auf die Verwendung alternativer Kupplungsreagenzien wurde aus zeitlichen Gründen verzichtet, da sich die

Darstellung der Vorstufen als sehr zeitintensiv erwies und eine Verhinderung der Racemisierung nicht gewährleistet werden konnte. Auf eine vollständige Analytik wurde aufgrund der geringen, synthetisierten Mengen der letzten Stufen und der beobachteten Racemisierung ebenfalls verzichtet. In der Regel wurden ^1H -NMR-Spektren und Massenspektren zur Identifizierung des gebildeten Produkts aufgenommen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synthesen der bereits bekannten Klammern **54** und **56** sowie die Synthesen der bisher unbekannten Klammern **46**, **49** und **55** erfolgreich durchgeführt werden konnten. Die Klammern **54**, **55** und **56** sollten im Folgenden als Grundgerüste für eine Überbrückung mit einem Quartärphenylbaustein dienen. Als Anionenrezeptor sollte Klammer **46** getestet werden. Die von **50** hergestellten Mengen waren zu gering, um aussagekräftige Messreihen durchführen zu können und die Eignung als Anionenrezeptor zu testen. Klammer **49** erwies sich als instabil, Messungen konnten deshalb nicht durchgeführt werden.



Schema 3.25: Synthesewege A und B der Thiazol-Klammer **51**.

3.6 Untersuchung der C₂-symmetrischen Klammer 46 im Rahmen der Anionenerkennung

Die Bestimmung der Bindungskonstanten erfolgte nach dem in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Rechenverfahren. Es wurden ¹H-NMR-Titrationsexperimente durchgeführt. Die Herstellung der Wirt- und Gastlösungen erfolgte unter den in Kapitel 3.3.2 beschriebenen Bedingungen. Es wurden die gleichen Konzentrationen und Zusammensetzungen der Messlösung gewählt. Auch die Messschritte wurden nicht verändert. Allerdings wurde nicht deuteriertes Chloroform als Lösungsmittel gewählt, sondern analog zu den bereits durchgeführten Titrationsexperimenten von C₂-symmetrischen Klammern deuteriertes DMSO. Die Zugabe von 5 % deuteriertem Chloroform erfolgte, um die vollständige Lösung des eingesetzten Rezeptors zu gewährleisten. Als Anionen wurden die von M. Schnopp gewählten Ionen verwendet, um die erhaltenen Ergebnisse mit seinen Ergebnissen vergleichen zu können. Lediglich auf die Bestimmung der Bindungskonstante von Methylsulfonat wurde verzichtet, da das Salz nicht wasserfrei zu erhalten war. Die Anionen wurden in Form ihrer Tetrabutylammoniumsalze eingesetzt. Es waren bei Zugabe der Anionenlösung signifikante Verschiebungen der Amidsignale des Rezeptors ins Tieffeld zu beobachten. Diese resultieren aus der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Rezeptor und Anion. Dadurch werden die Amidprotonen entschirmt, ihre Signale werden ins Tieffeld verschoben.

Um das in Kapitel 3.3.3 beschriebene Rechenverfahren anwenden zu können, wurden wieder stichprobenartig Job-Plot-Titrationen durchgeführt. Bei der Zugabe von Acetat-Ionen beziehungsweise Dihydrogenphosphat-Ionen entstanden die in Abbildung 3.23 gezeigten Kurven. Es ist in beiden Fällen sehr gut zu erkennen, dass das Maximum bei einem Wert von 0.5 liegt. Es liegen also jeweils 1:1-Komplexe vor.

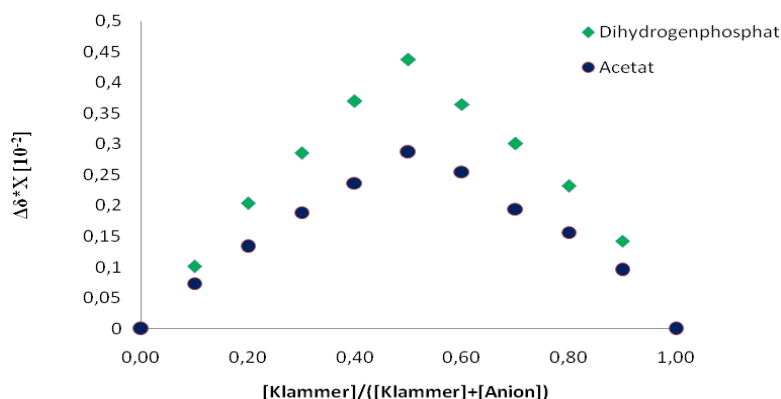


Abbildung 3.23: Job-Plot-Titrations des Rezeptors **46** mit zwei unterschiedlichen Gästen zum Nachweis einer 1:1-Stöchiometrie.

Die im Anschluss ermittelten Bindungskonstanten sind in Tabelle 3.12 für den vermessenen Rezeptor (**46**) zusammengefasst. Wie erwartet nimmt die Bindungsstärke im Vergleich zu dem von Schnopp vermessenen Thiazolrezeptor **33** ab. Werden die beiden am stärksten gebundenen Anionen betrachtet, verringert sich die Bindungsstärke um einen Faktor von 2.5 bezüglich des Acetats (**33**: $K_a = 23400 \text{ M}^{-1}$, **46**: $K_a = 9478 \text{ M}^{-1}$) beziehungsweise um etwa 6 bezüglich des Dihydrogenphosphats (**33**: $K_a = 30000 \text{ M}^{-1}$, **46**: $K_a = 5385 \text{ M}^{-1}$). Allerdings verändert sich die Selektivität: Bisher war bei allen untersuchten Rezeptoren Dihydrogenphosphat das Anion, das am stärksten gebunden wurde. Im Fall des neu entwickelten Rezeptors **46** wird das Acetat-Anion fast doppelt so gut gebunden wie das Dihydrogenphosphat-Anion. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen können die veränderten, geometrischen Voraussetzungen der Klammer sein. Bei den bisher untersuchten Rezeptoren wurde davon ausgegangen, dass die extrem starke Bindung von Dihydrogenphosphat zum einen durch die starke Basizität des Anions verursacht wird, zum anderen aber auch durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Protonen des Anions und den freien Elektronenpaaren der Stickstoffatome der Heterocyclen. Durch Einführung des *meta*-Aminobenzoesäurespacers wird der Hohlraum im Inneren des Rezeptors **46** vergrößert. Die Lage der Heterocyclen zueinander wird ebenfalls variiert. Können sich aufgrund der veränderten Lage der freien Elektronenpaare im Rezeptor keine Wasserstoffbrücken zwischen den Protonen des Anions und den freien Elektronenpaaren des Heterocyclen ausbilden, so ist allein die Basizität des Anions für die Bindungsstärke verantwortlich. Da das Acetat-Ion stärker basisch ist

als das Dihydrogenphosphat-Ion, ergibt sich eine höhere Bindungskonstante für das Acetat-Ion.

Anion	K_a [M^{-1}]	$\Delta\delta_{\max}$ [ppm]
$H_2PO_4^-$	5385 ± 1367	0.794
AcO^-	9478 ± 989	0.538
F^-	860 ± 57	0.648
HSO_4^-	3073 ± 1296	0.236
$TOlSO_3^-$	132 ± 27	0.185
NO_3^-	177 ± 89	0.020
Cl^-	1025 ± 80	1.257
ClO_4^-	// ^[a]	0.004
Br^-	249 ± 40	0.235
I^-	//	0.033

Tabelle 3.12: Zusammenfassung der aus 1H -NMR-Titrationsexperimenten ermittelten Bindungskonstanten. [a] $\Delta\delta$ war zu gering für eine Bestimmung von K_a .

Vergleicht man die Selektivität der beiden am stärksten gebundenen Anionen des neuen Rezeptors mit den Selektivitäten der Vergleichsrezeptoren **30** und **33**, so nimmt **46** die erwartete Mittelstellung ein. Durch die Einführung der *meta*-Aminobenzoessäureeinheit anstelle der Valineinheit ist es gelungen, die praktisch kaum vorhandene Selektivität von **33** zwischen Acetat und Dihydrogenphosphat (Selektivitätsfaktor 1.3 zugunsten des Dihydrogenphosphats) auf einen Selektivitätsfaktor von 1.8 zugunsten des Acetats zu verändern. Rezeptor **30** weist mit 2.6 den höchsten Selektivitätsfaktor zugunsten des Dihydrogenphosphats auf.

Das Anion mit der nächst höchsten Bindungskonstante ist das Hydrogensulfat-Anion. Es konnte eine Bindungskonstante von $K_a = 3073 M^{-1}$ ermittelt werden. Damit weicht das Verhalten von **46** von den bisher untersuchten Rezeptoren ab. Diese haben Hydrogensulfat-Anionen nur sehr schlecht gebunden ($K_a = 14 - 130 M^{-1}$), was durch die relativ schwache Basizität dieses Anions begründet werden konnte. Allerdings besitzt das Anion ein Proton und ist damit in der Lage, bei geeigneter Anordnung der freien Elektronenpaare der Heterocyclen Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden,

wodurch sich die Bindungsstärke zwischen Anion und Rezeptor vergrößern würde. Dies scheint hier der Fall zu sein.

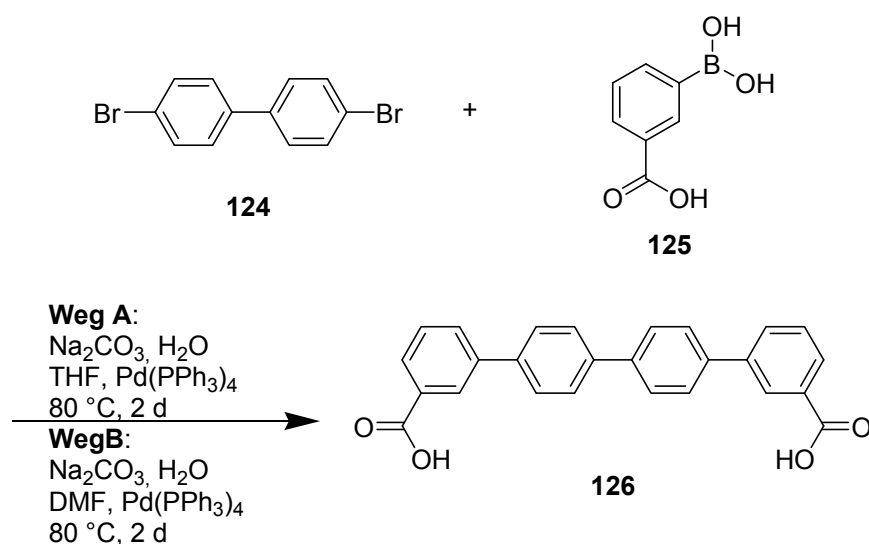
Die berechneten Bindungskonstanten von **46** für die Halogenide entsprechen den erwarteten Werten. Sowohl bei **46** als auch bei den Vergleichsrezeptoren liegen die gemessenen Bindungskonstanten für Fluorid und Chlorid jeweils in den gleichen Größenordnungen (**33**: $K_a(\text{F}^-) = 6990 \text{ M}^{-1}$, $K_a(\text{Cl}^-) = 4010 \text{ M}^{-1}$; **30**: $K_a(\text{F}^-) = 35 \text{ M}^{-1}$, $K_a(\text{Cl}^-) = 42 \text{ M}^{-1}$; **46**: $K_a(\text{F}^-) = 860 \text{ M}^{-1}$, $K_a(\text{Cl}^-) = 1025 \text{ M}^{-1}$). Nennenswerte Selektivitätsunterschiede gibt es nicht. Der neue Rezeptor **46** nimmt wieder eine Mittelstellung bezüglich der Bindungsstärke ein. Bromid wird von **46** nur noch schlecht gebunden, während sich eine Bindungskonstante für Iodid nicht bestimmen lässt. Auch für die übrigen vermessenen Anionen konnten nur sehr geringe beziehungsweise keine Bindungskonstanten ermittelt werden. Dieses Verhalten ist analog der beiden von Schnopp vermessenen Rezeptoren. Klammer **46** nimmt dabei bei allen Werten die erwartete Mittelstellung ein.

Im Anschluss sollten die aus den ^1H -NMR-Titrationsen berechneten Bindungskonstanten durch alternative Messmethoden bestätigt werden. Da die Bestimmung von Komplexbildungskonstanten C_3 -symmetrischer Plattformen (Kapitel 3.3.4) mittels UV/Vis-Titrationsexperimente erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde mit Rezeptor **46** ebenfalls versucht, aus solchen Titrationsen die Bindungskonstante für ausgewählte Anionen zu bestimmen. Es wurde eine 10^{-5} molare Rezeptorlösung sowie eine 10^{-4} molare Anionenlösung mit konstanter, 10^{-5} molarer Rezeptorlösung hergestellt. Die Zugabe der Anionenlösung erfolgte analog der Zugabe bei den ^1H -NMR-Titrationsen. Als Anionen wurden die Anionen mit den größten Bindungskonstanten gewählt: Acetat und Dihydrogenphosphat. Allerdings konnten keine relevanten Verschiebungen der Absorptionsbanden oder die Bildung neuer Banden detektiert werden. Auch die Aufnahme einzelner Messpunkte (0.5, 1.0 und 1.5 Äquivalente) nach 5, 10, 15, 30 und 60 Minuten brachte keine Veränderung der UV/Vis-Spektren des Rezeptors. Dies kann daran liegen, dass die Anionen durch die Amidprotonen gebunden werden, die nicht direkt an die UV/Vis-aktiven Chromophore des Rezeptors gebunden sind. Die Veränderungen, die die UV/Vis-aktiven Chromophore des Rezeptors durch die Einlagerung der Anionen erfahren, sind so gering, dass sie nicht gemessen werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, einen Rezeptor zu entwickeln, dessen relative Bindungsstärken sich, mit Ausnahme des Hydrogensulfates, vorhersagen lassen. Die Selektivität zwischen Acetat und Dihydrogenphosphat konnte im Vergleich zu **33** durch die Einführung einer *meta*-Aminobenzoesäureeinheit erhöht und umgekehrt werden. Allerdings sank erwartungsgemäß die Bindungsstärke durch die Veränderung der Spacereinheit.

3.7 Darstellung und Untersuchung der überbrückten Klammer 57

Ein weiteres Ziel dieser Doktorarbeit war es, ein Quartärphenylsystem aufzubauen, welches als Brücke über C_2 -symmetrische Klammern gespannt werden kann. Hierfür musste es an den beiden äußeren Aromaten in Benzylstellung bromiert werden. Um das Quartärphenylsystem **53** aufzubauen, wurde das zweifach bromierte Biphenyl **124** als Ausgangsstoff gewählt, welches mit einer aromatischen, *meta*-substituierten Boronsäure in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung, der Suzuki-Kupplung,^[95] umgesetzt werden sollte. Um zum bromierten Quartärphenylbaustein zu gelangen, konnten verschiedene Boronsäuren als Ausgangsstoff gewählt werden. Die gewählte Suzuki-Kupplung ist sehr tolerant gegenüber funktionellen Gruppen,^[96] weshalb aromatische Boronsäuren mit einer Methylgruppe, einer Carbonsäure oder einer Hydroxygruppe als Substituenten in *meta*-Position verwendet werden sollten. Die entschützten Imidazolklammern **54**, **55** und **56** sollten als starres Grundgerüst genutzt werden, an denen das bromierte Quartärphenylsystem **53** mittels nucleophiler Substitution angebracht werden sollte.

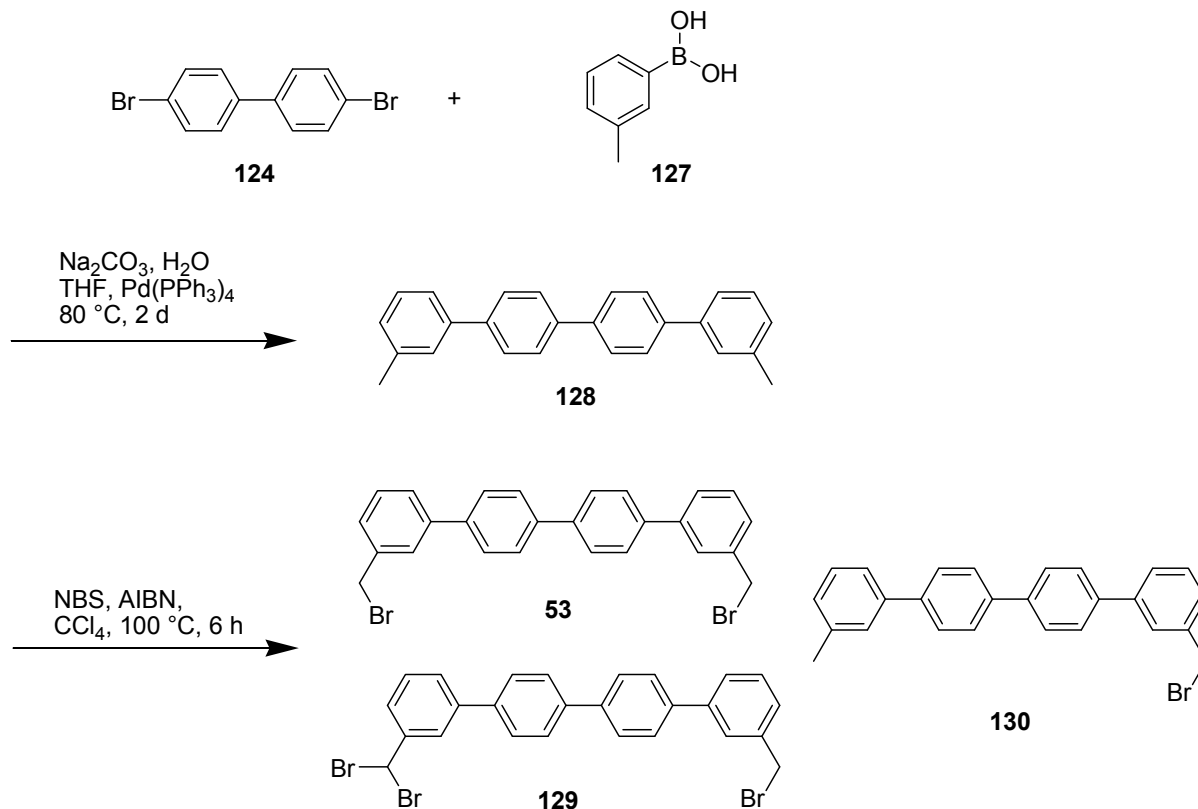


Schema 3.26: Erster Weg zur Synthese eines Quartärphenylbausteins.

Zur Darstellung des Quartärphenylbausteins **126** wurde zuerst 3-Boronbenzoesäure (**125**) als Edukt ausgewählt (Schema 3.26). Die Umsetzung gelang in einem THF-Wasser-Gemisch im basischen Milieu unter Argon innerhalb von zwei Tagen.^[96]

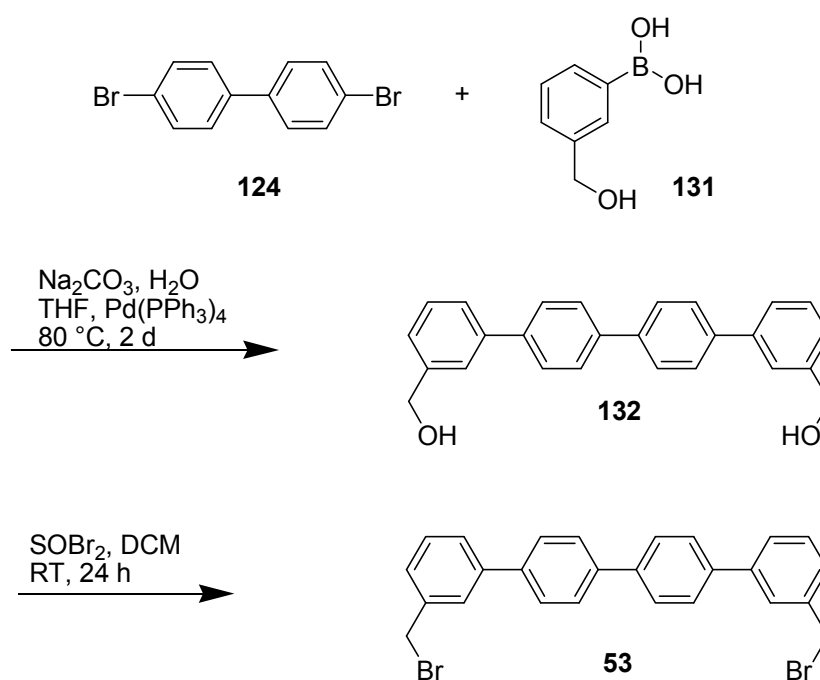
Allerdings fiel während dieser Zeit das Produkt als weißer Feststoff aus der Reaktionslösung aus. Dieser Feststoff war weder in polaren noch in unpolaren Lösungsmitteln, Säuren oder Laugen löslich. Auch die Variation des Lösungsmittels und der Base führte zu keinem besseren Ergebnis.^[95a] Deshalb war eine weitere Umsetzung – die Reduktion der Carbonsäureeinheiten zum Alkohol und anschließende Überführung in das Dibromid – nicht möglich.

Es wurde daher ein alternativer Syntheseweg gewählt. Als Edukt wurde neben dem Biphenyl **124** 3-Tolylboronsäure (**127**) eingesetzt (Schema 3.27). Die Reaktion gelang unter den oben beschriebenen Bedingungen. Das Produkt ließ sich säulenchromatographisch reinigen und konnte als weißer Feststoff gewonnen werden. Die nächste Stufe, eine NBS-Bromierung der Methylgruppen, erwies sich als schwierig, da sich ein Produktgemisch aus einfach (**130**), zweifach (**53**) und mehrfach (**129**) bromierten Quartärphenylen bildete. Es gelang nicht, dieses Gemisch säulenchromatographisch oder durch Kristallisation zu trennen, weshalb auch dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt wurde.



Schema 3.27: Zweiter Weg zur Synthese des Quartärphenylbausteins **53**.

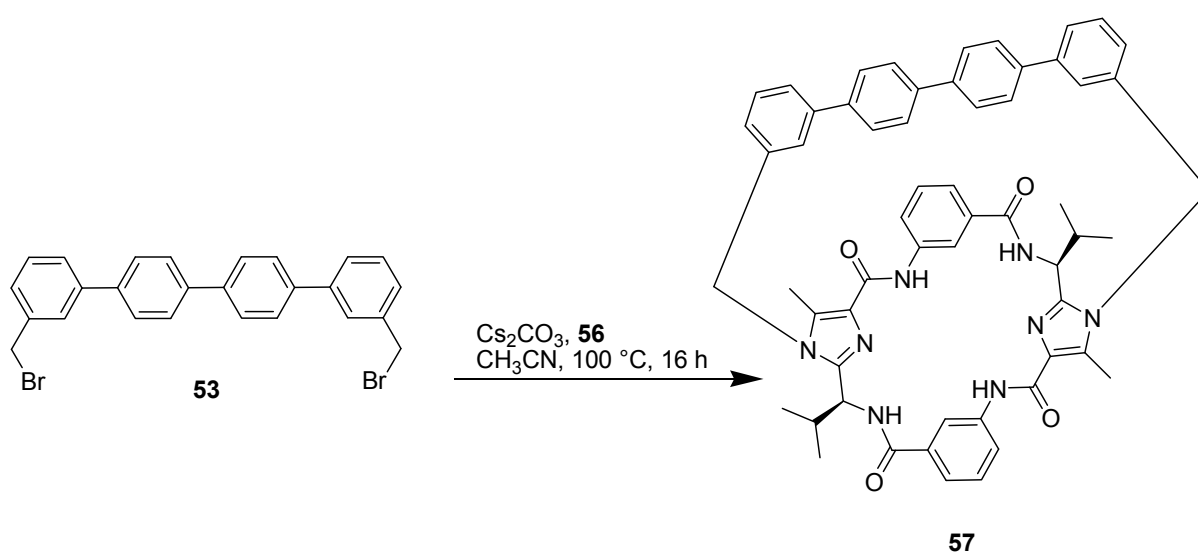
Als dritte Möglichkeit wurde 3-Hydroxymethylphenylboronsäure (**131**) als Edukt eingesetzt. Die Suzuki-Kupplung wurde wieder analog den oben beschriebenen Versuchsbedingungen durchgeführt. Es gelang, einen weißen Feststoff zu isolieren. Das Produkt **132** ist nur in wenigen Lösungsmitteln – unter anderem in Tetrahydrofuran und DMSO – löslich. Eine säulenchromatographische Reinigung war nicht nötig, da alle Verunreinigungen durch Waschen mit unterschiedlichen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Essigsäureethylester oder *n*-Hexan sowie durch Waschen mit Säuren und Laugen entfernt werden konnten. Zur anschließenden Umsetzung mit Thionylbromid zur gezielten Überführung der Hydroxygruppen in das Dibromid war eine vollständige Lösung von **132** in Methylenchlorid nicht nötig. Das gewünschte Produkt **52** konnte nach wässriger Aufarbeitung ohne zusätzliche Reinigung als gelbweißer Feststoff erhalten werden, der sich, unter anderem in Methylenchlorid, als löslich erwies.



Schema 3.28: Dritter und erfolgreicher Weg zur Synthese des Quartärphenylbausteins **53**.

Den abschließenden Schritt zur Darstellung eines chiralen Quartärphenylsystems stellt die Anbringung der Quartärphenyleinheit an eine C_2 -symmetrische Klammer dar. Infrage kamen die entschützten Imidazolkammern **54**, **55** und **56**. Da der Quartärphenylbaustein **53** wenig flexibel ist, muss der Abstand zwischen den freien Imidazolstickstoffatomen genau zum Abstand der zwei entgegengesetzten Methyl-

gruppen des Bausteins passen, da ansonsten eine Überbrückung aus sterischen Gründen nicht möglich ist. Es wurde versucht, die drei Klammern unter jeweils zwei Reaktionsbedingungen zu koppeln: mit Cäsiumcarbonat als Base in Acetonitril unter Rückfluss und mit Natriumhydrid in DMF bei 0 °C (Variante B und C, vergleiche Kapitel 3.2). Die Umsetzung der Valin-Klammer **54** gelang nicht, es konnte kein Substitutionsprodukt nachgewiesen werden. Dagegen konnte das einfach substituierte Produkt bei der Reaktionsführung sowohl nach Variante B als auch nach Variante C bei der Umsetzung der *para*-Aminobenzoesäure-Klammer **55** als Grundgerüst massenspektrometrisch nachgewiesen und nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert werden. Im ^1H -NMR-Spektrum war die magnetische Äquivalenz der beiden Monomereinheiten nicht mehr gegeben. Unter anderem konnten zwei unterschiedliche Signale für die Methylgruppen der Imidazole beobachtet werden, was auf eine unterschiedliche Umgebung hindeutet: Im einen Fall war der Quartärphenylrest in direkter Nachbarschaft an das Stickstoffatom des Imidazols gebunden, im anderen Fall lag dieses Stickstoffatom unsubstituiert vor. Eine beidseitige Substitution gelang auch nach Verlängerung der Reaktionszeit von sechs Stunden auf 24 Stunden bei beiden Reaktionswegen nicht. Als letztes wurde die *meta*-Aminobenzoesäure-Klammer **56** als Grundgerüst eingesetzt. Das überbrückte Produkt **57** konnte bei der Umsetzung mit Cäsiumcarbonat hergestellt und isoliert werden (Schema 3.29). Das Produkt lag als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 21 % vor.



Schema 3.29: Anbringung des Quartärphenylbausteins **52** an die Klammer **56**.

Allerdings war die Gesamtausbeute mit 2 mg sehr gering, was die analytischen Untersuchungen erschwerte. Es konnten dennoch ein ^1H -NMR-Spektrum, ein ^{13}C -NMR-Spektrum, die dazugehörigen 2D-NMR-Spektren sowie CD- und UV/Vis-Spektren in unterschiedlichen Lösungsmitteln aufgenommen und eine strukturelle Untersuchung vorgenommen werden. Auf die Aufnahme eines IR-Spektrums und die Bestimmung des Schmelzpunktes wurde aufgrund der geringen, hergestellten Menge verzichtet.

Im nicht-aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums (Abbildung 3.24) lässt sich die perfekte C_2 -Symmetrie des hergestellten Systems erkennen: Es zeigt magnetische Äquivalenz für beide Monomereinheiten. Die Methylgruppen des Valinrestes spalten im Bereich von $\delta = 0.95$ ppm in zwei Dubletts mit gleicher Kopplungskonstante auf. Die Methylgruppe des Imidazols ist als ein Singulett bei $\delta = 2.50$ ppm zu beobachten. Außerdem spalten die diastereotopen Methylenprotonen bei $\delta = 5.14$ ppm und $\delta = 5.46$ ppm jeweils in ein Dublett auf, was ebenfalls auf eine perfekte C_2 -Symmetrie hindeutet. Verunreinigungen sind im Spektrum in Form von Wasser ($\delta = 1.56$ ppm), welches im deuterierten Lösungsmittel enthalten ist, und in Form von Schliffresten ($\delta = 1.25$ ppm), die im Laufe der Synthese eingeschleppt wurden und aufgrund der geringen vermessenen Produktmenge in relevanten Mengen im Produktgemisch enthalten sind, zu beobachten.

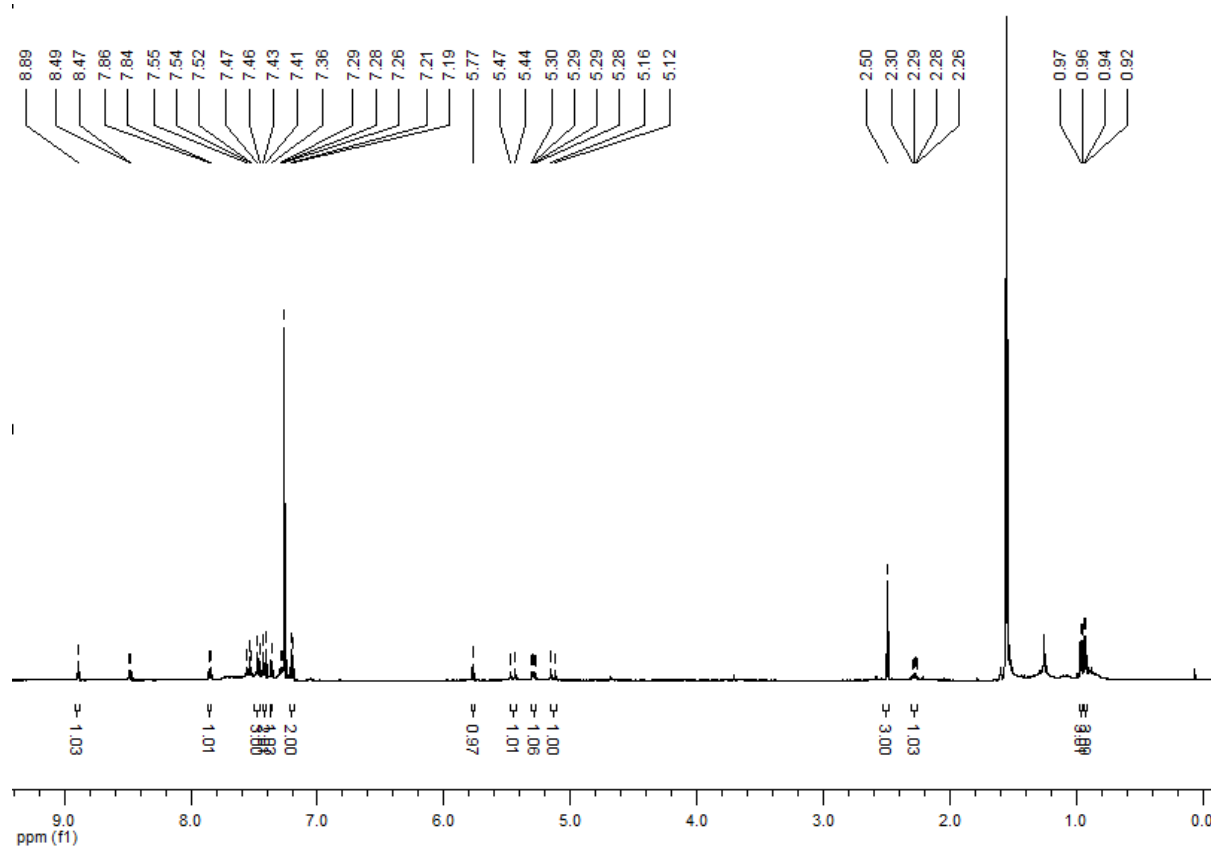


Abbildung 3.24: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3) des überbrückten Quartärphenylsystems **57**.

Die Interpretation des aromatischen Bereichs ist dagegen nicht so einfach. Interessant ist hier vor allem die Anordnung der aromatischen Ringe des Quartärphenylsystems. Grundsätzlich sind mehrere Konformere denkbar, die sich durch Drehung der Phenylringe um die Einfachbindung ineinander umwandeln lassen. Ein mögliches Diastereomer ist in Abbildung 3.25 dargestellt.

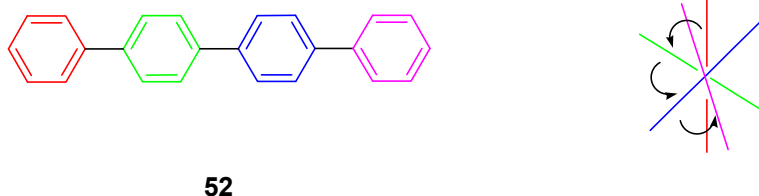


Abbildung 3.25: Denkbares Diastereomer des Quartärphenylsystems **52**.

Speziell die Frage, ob die Ringe sich aufgrund der chiralen Induktion des chiralen, C_2 -symmetrischen Grundgerüsts nur in einem Drehsinn anordnen, ist von zentralem

Interesse. In diesem Fall wäre es gelungen, mit einem Syntheseschritt drei axiale Chiralitäten vorherzubestimmen. Allerdings lässt die Auswertung der 2D-NMR-Spektren und des NOESY-Spektrums keinen eindeutigen Schluss zu. Aufgrund der schlechten Aufspaltung des aromatischen Bereichs ist keine genaue Bestimmung der Atomabstände möglich. Die schlechte Aufspaltung kann zum einen durch die geringe hergestellte Menge bedingt sein. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass sich die Konformere doch ineinander umwandeln, wodurch sich die Signale verbreitern und nicht mehr eindeutig zugeordnet werden können. Eine begründete Erklärung konnte nicht gefunden werden. Auch die Aufnahme eines UV/Vis- und eines CD-Spektrums konnten keinen Aufschluss über die vorliegenden Konformere geben. Es ist zu beobachten, dass sich neben den Cotton-Effekten bei 207 nm, 221 nm und 233 nm der Klammer zwei neue Cottoneffekte bei 271 nm und 304 nm ausbilden. Diese gehören zu dem aromatischen Quartärphenylsystem. Ob diese Cottoneffekte aber dem *MMM*-Isomer, dem *MMP*-Isomer oder einem anderen Isomer zugeordnet werden müssen, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Eine Möglichkeit, eine genau definierte Lage der aromatischen Ringe zu erhalten, ist, ihre freie Drehbarkeit aufzuheben. Dies könnte durch die Einführung von großen Resten an den Phenylringen gelingen. Als Reste sind Alkynyl-Phenylreste denkbar. Ist die freie Drehbarkeit aufgehoben, können die Atomabstände aus NOESY-Spektren berechnet werden, wodurch die Lage der einzelnen Atome genau bestimmt werden kann. Allerdings wird durch die Einführung von Phenylresten auch die Zuordnung der einzelnen aromatischen Wasserstoffatome schwieriger, da noch mehr Signale im Spektrum abgebildet werden müssen, weshalb der aromatische Bereich noch unübersichtlicher wird. Zudem können sterische Probleme bei der Überbrückung der Klammer entstehen, da das Quartärphenylsystem noch sperriger wäre als das bisher eingesetzte. Auf eine weitere Synthese wurde deshalb verzichtet.

4 Präparativer Teil

4.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Chemikalien: Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros, Sigma-Aldrich und Merck bezogen und wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Dünnschichtchromatographie (DC): Es sind Polygramm-DC-Mikroarten (Kieselgel: SIL G/UV₂₅₄, 0.25 nm) der Firma Macherey-Nagel verwendet worden. Die Detektion erfolgt mit UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sowie durch Einfärbung mit wässriger Kaliumpermanganat-Lösung oder Molybdätdi-phosphorsäure (10%ige Lösung in Ethanol).

Säulenchromatographie: Es ist „Kieselgel 60“ (40-63 μm , 230 – 400 mesh) der Firma Macherey-Nagel verwendet worden. Es wurde „Celite® 545 coarse“ der Firma Fluka als Trägermaterial der Rohprodukte verwendet. Die verwendeten Laufmittel werden als Verhältnis der Volumina angegeben.

Lösungsmittel: Die verwendeten Lösungsmittel wurden von der Chemikalienabgabe des Chemischen Instituts der Universität Duisburg-Essen teils in technischer Qualität bezogen und sind destilliert verwendet worden. Teilweise wurden Lösungsmittel direkt in Analysen-Qualität verwendet. Wasserfreie Lösungsmittel sind nach bekannten Verfahren dargestellt worden.^[97] Trockenes *N,N*-Dimethylformamid und trockenes Acetonitril wurden über Molekularsieb von der Firma Fluka bezogen.

Kernresonanzspektren (NMR): Die Kernresonanzspektren sind an folgenden Geräten des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Duisburg-Essen und an Geräten der Chemischen Institute der Universität Heidelberg gemessen worden:

¹ H-NMR:	250 MHz	Bruker Avance 250
	300 MHz	Bruker Avance DMX 300
	500 MHz	Bruker Avance DRX 500
¹³ C-NMR:	75 MHz	Bruker Avance DMX 300
	125 MHz	Bruker Avance DRX 500

Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Als interner Standard dienen sowohl bei den ^1H -NMR-Spektren als auch bei den ^{13}C -NMR-Spektren die jeweiligen Lösungsmittelsignale.^[98] Die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgt ^1H -breitbandentkoppelt. Die Informationen über die Multiplizität der ^{13}C -NMR-Spektren sind aus ^{13}C -NMR-DEPT135-Spektren gewonnen worden. Kopplungen (J in Hz) werden als 2J -, 3J - und 4J -Homokopplungen angegeben.

Bei der Auswertung der NMR-Spektren sind folgende Abkürzungen verwendet worden:

^1H -NMR:

s	Singulett
bs	breites Singulett
d	Dublett
dd	Dublett von Dublett
t	Triplett
q	Quartett

^{13}C -NMR

C_{quart}	quartäres C-Atom
C_{tert}	tertiäres C-Atom
C_{sek}	sekundäres C-Atom
C_{prim}	primäres C-Atom

Massenspektren: Sowohl die niedrig- als auch die hochaufgelösten ESI-Massenspektren wurden an einem Bruker BioTOF III Elektronensprayionisations-Massenspektrometer aufgenommen. Angegeben sind der Molpeak sowie charakteristische Fragmentierungspeaks.

vs	<i>very strong</i> (sehr stark)
s	<i>strong</i> (stark)
m	<i>medium</i> (mittel)
w	<i>weak</i> (schwach)

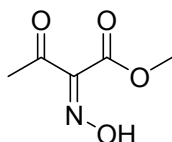
Elementaranalysen (EA): Im Mikroanalytischen Labor des Anorganischen Chemischen Instituts der Universität Duisburg-Essen sind die Elementaranalysen durchgeführt worden.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli Büchi gemessen. Es wurde in einer offenen Kappilare gemessen. Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Circulardichroismus-Spektren (CD): Die CD-Spektren wurden an einem Jasco J-185 Spektropolarimeter aufgenommen, an das ein Jasco ATS-443 Titrationsautomat angeschlossen ist.

4.2 Synthese der Plattform 3

4.2.1 2-Hydroxyimino-3-oxo-butansäuremethylester (62)



Summenformel: C₅H₇NO₄

Molmasse: 145.11 g/mol

Ansatz:	861 mmol	100 g	Acetessigsäuremethylester (61)
	965 mmol	67 g	Natriumnitrit
		130 ml	Essigsäure
		150 ml	Wasser dest.

Durchführung:

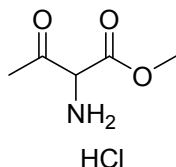
61 wird in Essigsäure vorgelegt. Dann wird bei 25 – 30 °C Natriumnitrit in 150 ml Wasser zugetropft. Nach einer halben Stunde werden 450 ml Wasser zugefügt und drei Stunden gerührt. Im Anschluss wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 83 g (66 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃)
δ = 2.20 (s, 3 H, CH₃), 3.67 (s, 3 H, O-CH₃), 9.46 (s, 1 H, OH)

Vollständige Charakterisierung: siehe [78]

4.2.2 2-Amino-3-oxobutansäuremethylesterhydrochlorid (63)Summenformel: $C_5H_9ClNO_3$

Molmasse: 167.59 g/mol

Ansatz:	136 mmol	20.0 g	62
		15 ml	Salzsäure (37 %)
		200 ml	Methanol
		0.7 g	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle

Durchführung:

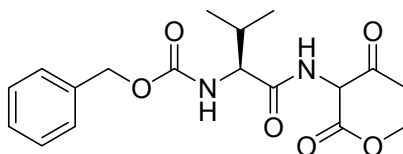
62 wird in Methanol gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 10 °C gekühlt und mit konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach Zugabe des Palladium-Katalysators wird unter Wasserstoffatmosphäre bei 20 °C hydriert. Nach zwei Tagen wird die Lösung filtriert. Der Rückstand wird mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Tetrahydrofuran aufgenommen und 30 Minuten gerührt. Dann wird der Feststoff abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 14.1 g (62 %)**Habitus:** weißer Feststoff **$^1\text{H-NMR}$:** (250 MHz, DMSO- d_6)

δ = 2.39 (s, 3 H, CH_3), 3.80 (s, 3 H, O-CH_3), 5.29 (s, 1 H, CH-NH_3), 9.04 (s, 3 H, $^+\text{NH}_3$)

Vollständige Charakterisierung: siehe [78]

4.2.3 2-(2-(2S)-Benzyloxycarbonylamino-3-methyl-butrylamino)-3-oxo-butansäuremethylester (65)



Summenformel: C₁₈H₂₄N₂O₆

Molmasse: 364.39 g/mol

Ansatz:	23.9 mmol	6.00 g	64
	23.9 mmol	4.00 g	63
	47.8 mmol	5.3 ml	<i>N</i> -Methylmorpholin
	23.9 mmol	3.1 ml	<i>iso</i> -Butyloxychlorformiat
		150 ml	Tetrahydrofuran abs.

Durchführung:

64 wird unter Argon in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Ein Äquivalent *N*-Methylmorpholin wird zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf -25 °C abgekühlt. Dann wird innerhalb von 20 Minuten *iso*-Butyloxychlorformiat zugetropft. Es wird zwei Stunden bei -25 °C gerührt. Dann wird **63** zugefügt und das zweite Äquivalent *N*-Methylmorpholin innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde bei -25 °C gerührt und über Nacht langsam erwärmt. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5.40 g (62 %)

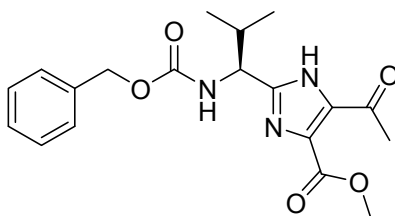
Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃)

δ = 0.94 - 1.03 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 2.14 - 2.20 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.41 (s, 3 H, CH₃), 3.84 (s, 3 H, O-CH₃), 4.15 - 4.22 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.15 (s, 2 H, CH₂-Ph), 5.25 - 5.34 (m, 2 H, NH-CH-(CO), NH), 7.04 - 7.06 (m, 1 H, NH), 7.38 (s, 5 H, H_{ar})

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.2.4 2-(1-(1*S*)-Benzyloxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carbonsäuremethylester (**66**)



Summenformel: C₁₈H₂₃N₃O₄

Molmasse: 345.39 g/mol

Ansatz:	9.7 mmol	3.55 g	65
	19.5 mmol	1.5 ml	Trifluoressigsäure
	19.5 mmol	3.1 ml	Ammoniak in Methanol (7 M)
		150 ml	Xylol

Durchführung:

65 wird in Xylol gelöst. Es werden Trifluoressigsäure und Ammoniak zugefügt. Der Kolben wird in ein 175 °C heißes Ölbad getaucht und die Lösung am Wasserabscheider 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.16 g (64 %)

Habitus: gelber Feststoff

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃)

δ = 0.66 - 0.68 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.82 - 0.85 (m, 3 H, CH(CH₃)₂),
1.91 - 1.93 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.32 (s, 3 H, CH₃), 3.67 (s, 3 H, O-CH₃),
4.27 - 4.36 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.95 (s, 2 H, CH₂-Ph),
6.15 - 6.17 (m, 1 H, NH), 7.15 (s, 5 H, H_{ar})

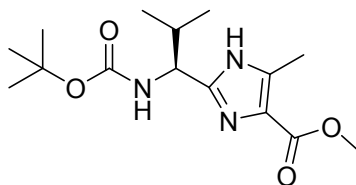
Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 2:3) = 0.34

Detektion: UV-Lampe, Molybdätdiäthylphosphorsäurelösung

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.2.5 2-(1-(1*S*)-*tert*-Butyloxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carbonsäuremethylester (67)



Summenformel: C₁₅H₂₅N₃O₄

Molmasse: 311.38 g/mol

Ansatz:	4.63 mmol	1.60 g	66
	5.10 mmol	1.11 g	Di- <i>tert</i> -butylcarbonat
		1.00 g	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle
		100 ml	Tetrahydrofuran abs.

Durchführung:

66 und Di-*tert*-butylcarbonat werden in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Der Palladiumkatalysator wird zugefügt und die Reaktionslösung über Nacht unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.37 g (95 %)

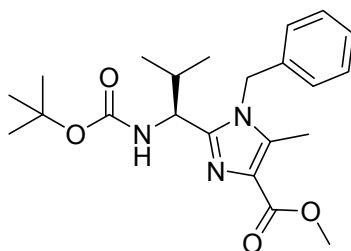
Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃)

δ = 0.79 - 0.81 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.01 - 1.04 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.20 - 2.27 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.51 (s, 3 H, CH₃), 3.83 (s, 3 H, O-CH₃), 4.35 - 4.37 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.29 - 6.30 (m, 1 H, NH), 7.29 (s, 1 H, NH)

Chromatographisches Verhalten: R_f (SiO₂, PE/EE 1:1) = 0.25

Detektion: UV-Lampe

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]**4.2.6 1-Benzyl-2-(1-(1*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carbonsäuremethylester (70)**Summenformel: C₂₂H₃₁N₃O₄

Molmasse: 401.50 g/mol

Ansatz:	10.7 mmol	3.33 g	67
	13.9 mmol	1.70 ml	Benzylbromid
	12.9 mmol	0.51 g	Natriumhydrid in Weissöl (60 %)
		100 ml	Dimethylformamid

Durchführung:

67 wird in Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid wird innerhalb von 5 Minuten portionsweise zugefügt. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist, wird Benzylbromid zugefügt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am folgenden Tag wird die Lösung auf 700 ml Wasser gegeben. Es fällt ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen wird. Der Feststoff wird in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3.08 g (72 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)

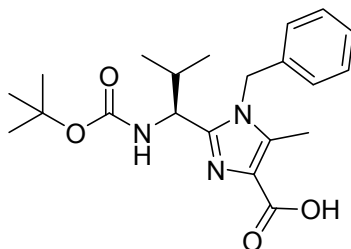
δ = 0.54 - 0.56 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.96 - 0.99 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.17 - 2.29 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.53 (s, 3 H, CH₃), 3.94 (s, 3 H, O-CH₃), 4.47 - 4.51 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.20 (d, ²J = 16.8 Hz, 1 H, CH₂), 5.39 (d, ²J = 16.8 Hz, 1 H, CH₂), 7.03 - 7.06 (m, 2 H, H_{ar}), 7.29 - 7.35 (m, 3 H, H_{ar})

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 3:1) = 0.15

Detektion: UV-Lampe, Molybdätdi-phosphorsäurelösung

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.2.7 1-Benzyl-2-(1-(1*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carbonsäure (95)Summenformel: C₂₁H₂₉N₃O₄

Molmasse: 387.47 g/mol

Ansatz:	1.9 mmol	765 mg	70
	19.1 mmol	762 mg	Natriumhydroxid
		23 ml	Methanol
		17 ml	Dioxan

Durchführung:

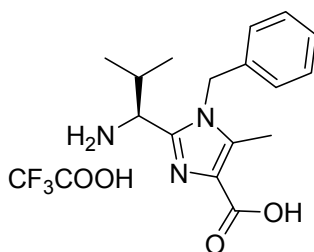
70 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 10 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 2 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 738 mg (100 %)**Habitus:** weißer Feststoff

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.47 - 0.49 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.00 - 1.03 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.42 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.44 - 2.50 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.59 (s, 3 H, CH₃), 4.49 - 4.53 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.21 - 5.23 (m, 1 H, CH₂), 5.53 - 5.59 (m, 1 H, CH₂), 7.12 - 7.14 (m, 3 H, H_{ar}), 7.28 (s, 1 H, NH), 7.35 - 7.38 (m, 2 H, H_{ar})

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.2.8 2-(1-(1*S*)-Amino-2-methylpropyl)-1-benzyl-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carbonsäure (133)



Summenformel: C₁₈H₂₂F₃N₃O₄

Molmasse: 401.36 g/mol

Ansatz:	1.9 mmol	738 mg	95
	19.9 mmol	3.1 ml	Trifluoressigsäure
		10 ml	Methylenchlorid

Durchführung:

95 wird in Methylenchlorid gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird Trifluoressigsäure zugetropft. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum getrocknet. Das Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: n. b.

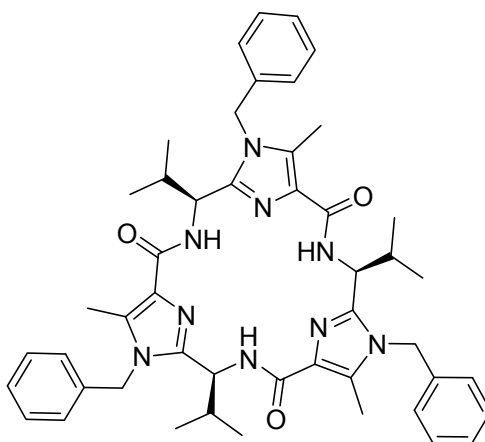
Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (250 MHz, DMSO-d₆)

δ = 0.72 - 0.75 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.91 - 0.93 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.12 - 2.15 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.36 (s, 3 H, CH₃), 4.35 - 4.38 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.33 - 5.38 (m, 2 H, CH₂-Ph), 7.07 - 7.10 (m, 2 H, H_{ar}), 7.32 - 7.39 (m, 3 H, H_{ar}), 8.47 - 8.48 (m, 4 H, ⁺NH₃, OH)

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.2.9 Plattform 37



Summenformel: $C_{48}H_{57}N_9O_3$

Molmasse: 808.03 g/mol

Ansatz:	1.9 mmol	0.76 g	133
	5.7 mmol	1.00 ml	Hünigbase
	2.9 mmol	1.10 g	FDPP
		60 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

133 wird unter Argon in 52 ml absolutem Acetonitril gelöst und innerhalb von 10 Minuten die Hünigbase zugetropft. FDPP wird in 8 ml Acetonitril gelöst und innerhalb von 10 Minuten zugegeben. Die Lösung wird sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organischen Phasen werden vereint, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.17 g (40 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃)

δ = 0.95 - 1.04 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.26 - 1.31 (m, 3 H, CH(CH₃)₂),
2.02 - 2.07 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.44 (s, 3 H, CH₃), 4.10 - 4.19 (m, 1 H,
NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.14 - 5.25 (m, 2 H, CH₂), 7.01 - 7.03 (m, 2 H, H_{ar}),
7.29 - 7.33 (m, 3 H, H_{ar}), 8.57 - 8.61 (s, 1 H, NH)

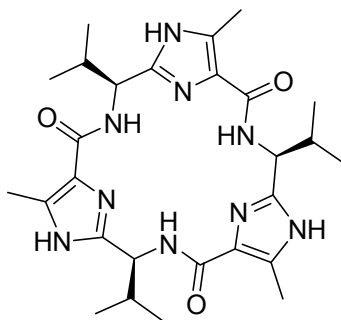
Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, EE/PE 2:1) = 0.33

Detektion: UV-Lampe, Molybdätdiphosphorsäurelösung

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.2.10 Plattform 3



Summenformel: C₂₇H₃₉N₉O₃

Molmasse: 537.66 g/mol

Ansatz: 0.12 mmol

100 mg

37

Spatelspitze

Palladiumhydroxid auf
Aktivkohle

100 ml

Methanol abs.

Durchführung:

37 wird in absolutem Methanol gelöst. Der Palladiumkatalysator wird zugefügt. Die Lösung wird vier Tage unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert und nochmals mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 66 mg (82 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD)

δ = 0.91 - 1.00 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 2.12 - 2.19 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.50 (s, 3 H, CH₃), 3.30 - 3.31 (m, 1 H, NH), 4.87 - 4.89 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

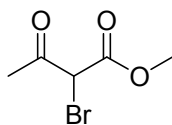
HR-MS: (FAB⁺, Matrix NBA)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + H] ⁺	-3.0	538.3224	538.3254

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.3 Synthese der Plattform 38

4.3.1 2-Brom-3-oxobutansäuremethylester (76)



Summenformel: $C_5H_7O_3Br$

Molmasse: 195.01 g/mol

Ansatz:	150 mmol	17.4 g	Acetessigsäuremethylester (61)
	150 mmol	26.7 g	<i>N</i> -Bromsuccinimid
		15 ml	Aceton

Durchführung:

61 wird bei Raumtemperatur in Aceton gelöst. Anschließend wird portionsweise innerhalb von vier Stunden *N*-Bromsuccinimid zugegeben. Die Lösung wird über Nacht gerührt. Am nächsten Tag wird *n*-Hexan zugefügt und die Suspension 30 Minuten gerührt. Dann wird der Feststoff abfiltriert. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum fraktionierend destilliert.

Ausbeute: 7.4 g (25 %)

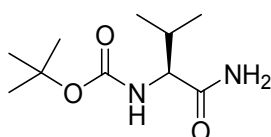
Habitus: farblose Flüssigkeit

Kp: 120 °C (1.1 mbar)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)
δ = 2.39 (s, 3 H, CH₃), 3.78 (s, 3 H, O-CH₃), 4.76 (s, 1 H, CH)

Vollständige Charakterisierung: siehe [82]

4.3.2 (2S)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-3-methylbutansäureamid (74)



Summenformel: C₁₀H₂₀N₂O₃

Molmasse: 338.20 g/mol

Ansatz:	23.0 mmol	5.00 g	73
		8.0 ml	Ammoniak-Lösung (33 %)
	24.6 mmol	2.7 ml	<i>N</i> -Methylmorpholin
	28.6 mmol	3.7 ml	<i>iso</i> -Butyloxychlorformiat
		100 ml	Tetrahydrofuran abs.

Durchführung:

73 wird in Tetrahydrofuran gelöst. *N*-Methylmorpholin wird zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf -25 °C abgekühlt. Dann wird innerhalb von 20 Minuten *iso*-Butyloxychlorformiat zugetropft. Es wird eine Stunde bei -25 °C gerührt. Dann wird die Ammoniak-Lösung zugefügt und zehn Minuten bei -25 °C gerührt. Anschließend wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 7.78 g (98 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.94 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.11 - 2.14 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 3.96 - 3.98 (m, 1 H, NH-CH-CH-(CH₃)₂), 5.09 - 5.10 (m, 1 H, NH), 5.68 - 5.69 (m, 1 H, NH), 6.04 - 6.15 (m, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 17.89 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.16 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.48 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 30.82 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 59.63 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.19 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 156.10 (C_{quart}, C=O), 174.26 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 455 (63.5) [2 M + Na]⁺, 239.1 (100.0) [M + Na]⁺

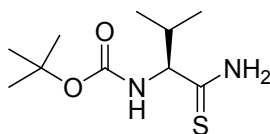
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+ 0.5	239.1371	239.1366

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3386 cm ⁻¹ (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1779 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1641 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung

Vollständige Charakterisierung: siehe [81]

4.3.3 (2S)-tert-Butyl-1-amino-3-methyl-1-thiobutan-2-ylcarbamate (75)Summenformel: C₁₀H₂₀N₂O₂S

Molmasse: 232.34 g/mol

Ansatz:	22.7 mmol	4.91 g	74
	11.8 mmol	4.77 g	Lawesson's Reagenz
		315 ml	Methylenchlorid

Durchführung:

Die Edukte werden bei Raumtemperatur in Methylenchlorid gelöst und sechs Tage gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 3.46 g (66 %)**Habitus:** weißer Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
δ = 0.91 - 0.98 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.42 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.04 - 2.16 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 4.21 - 4.24 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.35 - 5.37 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.81 (bs, 1 H, NH), 8.31 (bs, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
δ = 18.25 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.50 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 27.89 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 28.33 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 28.48 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 33.32 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 66.15 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.30 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 155.96 (C_{quart}, C=O), 209.43 (C_{quart}, C=S)

Chromatographisches Verhalten:
 R_f (SiO₂, Et₂O/PE = 1:2) = 0.03

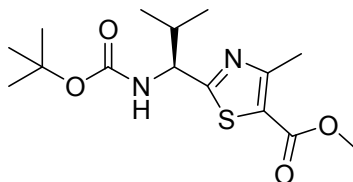
Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 487.2 (38.7) [2 M + Na]⁺, 255.1 (100.0) [M + Na]⁺
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	-1.7	255.1138	255.1155

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3413 cm ⁻¹ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 3309 cm ⁻¹ (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 3166 cm ⁻¹ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1690 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1165 cm ⁻¹ (m)	C=S-Valenzschwingung

Vollständige Charakterisierung: siehe [81]
4.3.4 2-(1-(1S)-(tert-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäuremethylester (72)
Summenformel: C₁₅H₂₄N₂O₄S

Molmasse: 328.43 g/mol

Ansatz:	5.1 mmol	1.18 g	75
	21.8 mmol	4.25 g	76
	20.3 mmol	2.04 g	Kaliumhydrogencarbonat
	16.6 mmol	2.4 ml	Trifluoressigsäureanhydrid
	35.6 mmol	4.2 ml	2,6-Lutidin
		30 ml	Dimethoxyethan

Durchführung:

75 wird in Dimethoxyethan (12 ml) vorgelegt und auf -25 °C abgekühlt. Dann wird Kaliumhydrogencarbonat zugefügt, anschließend **76**. Dann wird zwei Stunden in der Kälte gerührt. Die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Am nächsten Tag wird die Lösung zweimal über Celite filtriert und der Rückstand mit Diethylether nachgewaschen. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dimethoxyethan (12 ml) aufgenommen, auf -25 °C abgekühlt und eine Lösung aus Trifluoressigsäureanhydrid und 2,6-Lutidin in Dimethoxyethan (6 ml) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren in der Kälte wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen. Die Lösung wird dreimal mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 1.24 g (74 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 59.7 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
δ = 0.89 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.20 - 2.36 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.69 (s, 3 H, CH₃), 3.84 (s, 3 H, O-CH₃), 4.77 - 4.82 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.18 - 5.20 (m, 1 H, NH)

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 17.16 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.25 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.28 (C_{prim} , CH_3),
 28.30 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.23 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.04 (C_{prim} , $\text{O}-\text{CH}_3$),
 58.03 (C_{tert} , $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 80.09 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.02 (C_{quart} ,
 C_{ar}), 155.35 (C_{quart} , C_{ar}), 160.53 (C_{quart} , C_{ar}), 162.60 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$),
 175.19 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , EE/PE 1:10) = 0.08

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 351.1 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 329.2 (46.3) $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

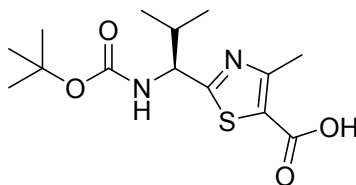
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	-1.0	351.1349	351.1359
$[\text{M} + \text{H}]^+$	-1.0	329.1530	329.1540

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3356 cm^{-1} (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm^{-1} (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1714 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1711 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10^{-5} mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon)$ = 290 (5.29)

4.3.5 2-((1S)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure (78)



Summenformel: C₁₄H₂₂N₂O₄S

Molmasse: 314.13 g/mol

Ansatz:	1.9 mmol	625 mg	2
	18.8 mmol	750 mg	Natriumhydroxid
		23 ml	Methanol
		16 ml	Dioxan

Durchführung:

72 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 10 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 534 mg (89 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 59.1 °C

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3)
 δ = 0.91 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.32 - 2.40 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.72 (s, 3 H, CH_3), 4.83 - 4.90 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.72 (d, 3J = 9.0 Hz, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$)

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 17.19 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.58 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.36 (C_{prim} , CH_3), 28.32 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.23 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 58.16 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 80.27 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 145.16 (C_{quart} , C_{ar}), 155.62 (C_{quart} , C_{ar}), 161.90 (C_{quart} , C_{ar}), 166.10 (C_{quart} , C=O), 186.48 (C_{quart} , C=O)

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 337.1 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	-6.6	337.1126	337.1192

IR: (KBr)

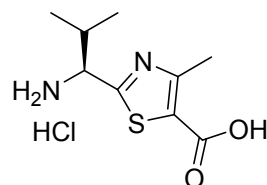
$\tilde{\nu}$ = 3335 cm^{-1} (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm^{-1} (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1701 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: ($1.71 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon)$ = 265 (3.94)

Elementaranalyse (0809-007):

ber. (%)	C 53.48	H 7.05	N 8.91	O 20.36
gef. (%)	C 52.71	H 6.99	N 8.70	

4.3.6 2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäurehydrochlorid (134)



Summenformel: $C_9H_{25}ClN_2O_2S$

Molmasse: 250.70 g/mol

Ansatz:	0.40 mmol	500 mg	72
		20 ml	Essigsäureethylester
		100 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

72 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 399 mg (100 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 207.6 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)
 δ = 1.00 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.11 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.31 - 2.37 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.71 (s, 3 H, CH₃), 4.53 (d, 3J = 6.6 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₃OD)
 δ = 17.38 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.72 (C_{prim}, CH₃), 34.06 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 58.84 (C_{tert}, ⁺NH₃-CH-CH(CH₃)₂), 126.30 (C_{quart}, C_{ar}), 160.59 (C_{quart}, C_{ar}), 164.56 (C_{quart}, C_{ar}), 167.43 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 237.1 (100.0) [M - HCl + Na]⁺, 215.1 (22.9) [M - Cl]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

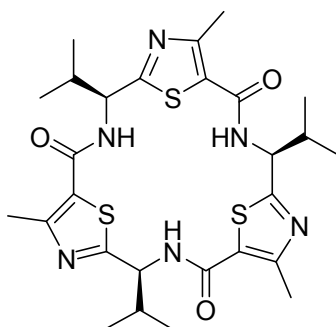
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M - HCl + Na] ⁺	-1.6	237.0652	237.0668
[M - Cl] ⁺	-2.7	215.0822	215.0849

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3437 cm ⁻¹ (s)	O-H-, N-H- Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (s)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1685 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1521 cm ⁻¹ (m)	C=N-Valenzschwingung

UV/VIS: (2.02 * 10⁻⁵ mmol/ml in MeOH)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 262 (3.72)

4.3.7 Plattform (38)

Summenformel: $C_{27}H_{36}N_6O_3S_3$

Molmasse: 588.81 g/mol

Ansatz:	40 μ mol	10 mg	134
	60 μ mol	21 μ l	Hünigbase
	120 μ mol	23 mg	FDPP
		1.5 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

134 und FDPP werden unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und die Hünigbase zugefügt. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird die Lösung zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden nochmals mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

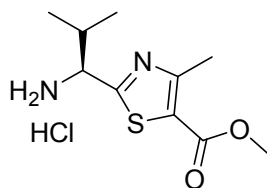
Ausbeute: n. b.

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 589.2 (5.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M + Na]^+$	+3.0	589.2399	589.2429

4.3.8 (2S)-2-(Amino-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure-methylesterhydrochlorid (79)

Summenformel: C₁₀H₁₇ClN₂O₂S

Molmasse: 264.71 g/mol

Ansatz:	0.40 mmol	50 mg	72
		20 ml	Essigsäureethylester
		20 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

72 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 60 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Hydrochlorid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 40 mg (100 %)**Habitus:** weißer Feststoff

Fp: 177.3 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)
 δ = 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.11 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.29 - 2.40 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.73 (s, 3 H, CH₃), 3.88 (s, 3 H, O-CH₃), 4.57 (d, ³J = 6.6 Hz, 1 H, ⁺NH₃-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₃OD)
 δ = 17.34 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.56 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.61 (C_{prim}, CH₃), 33.92 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 52.97 (C_{prim}, O-CH₃), 58.65 (C_{tert}, ⁺NH₃-CH-CH(CH₃)₂), 124.48 (C_{quart}, C_{ar}), 161.14 (C_{quart}, C_{ar}), 163.34 (C_{quart}, C_{ar}), 167.81 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 251.1 (100.0) [M - HCl + Na]⁺, 229.1 (4.2) [M - Cl]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

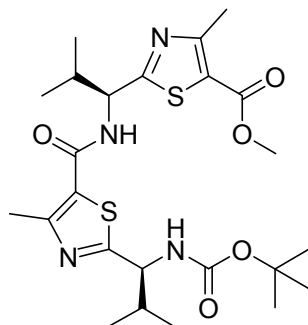
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M - HCl + Na] ⁺	-0.3	251.0822	251.0825
[M - Cl] ⁺	-2.7	229.0978	229.1005

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3416 cm ⁻¹ (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (s)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1719 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1511 cm ⁻¹ (m)	C=N-Valenzschwingung

UV/VIS: (1.92 * 10⁻⁵ mmol/ml in DCM)
 λ_{max} [nm](log ϵ) = 264 (3.99)

4.3.9 2-((1S)-1-(2-((1S)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxyamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäuremethylester (80)



Summenformel: C₂₄H₃₆N₄O₅S₂

Molmasse: 524.70 g/mol

Ansatz:	1.48 mmol	465 mg	78
	1.48 mmol	392 mg	79
	4.50 mmol	1.9 ml	Hünigbase
	1.75 mmol	569 mg	FDPP
		25 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

Die Edukte werden unter Argon in absolutem Acetonitril suspendiert. Dann wird die Hünigbase innerhalb von fünf Minuten zugetropft. Die Lösung wird fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 397 mg (52 %)

Habitus: farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3)
 δ = 0.91 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 - 1.00 (m, 9 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.34 - 2.39 (m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.70 - 2.71 (m, 6 H, CH_3), 3.86 (s, 3 H, O-CH_3), 4.80 - 4.83 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.17 - 5.19 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.25 - 5.28 (m, 1 H, NH), 6.59 - 6.20 (m, 1 H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 17.24 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.35 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.49 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.88 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.36 (C_{prim} , CH_3), 28.33 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.21 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.78 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.16 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 56.77 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 58.06 (C_{prim} , (C_{prim} , O-CH_3), 80.24 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.52 (C_{quart} , C_{ar}), 155.42 (C_{quart} , C_{ar}), 155.78 (C_{quart} , C_{ar}), 160.13 (C_{quart} , C_{ar}), 160.16 (C_{quart} , C_{ar}), 161.48 (C_{quart} , C_{ar}), 162.41 (C_{quart} , C=O), 172.13 (C_{quart} , C=O), 172.16 (C_{quart} , C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , EE/PE = 1:1) = 0.44

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 1071.4 (19.4) $[2\text{ M} + \text{Na}]^+$, 547.2 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 525.2 (15.4) $[\text{M} + \text{H}]^+$

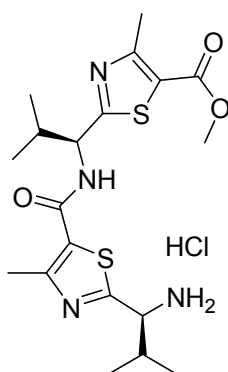
HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+2.5	547.2044	547.2019
$[\text{M} + \text{H}]^+$	+2.9	525.2229	525.2200

IR:	(Film)	
	$\tilde{\nu} = 3371 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 3319 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1701 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1640 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (5 * 10⁻⁵ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 265 (4.01)$

4.3.10 2-((1S)-1-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure-methylesterhydrochlorid (135)



Summenformel: C₁₉H₂₉ClN₄O₃S₂

Molmasse: 461.04 g/mol

Ansatz:	0.72 mmol	375 mg	80
		100 ml	Essigsäureethylester
		50 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

80 wird in Essigsäureethylester gelöst. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 332 mg (100 %)

Habitus: gelbes Öl

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)

δ = 0.95 - 1.00 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.12 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.31 - 2.43 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 2.64 - 2.65 (m, 3 H, CH₃), 2.68 (s, 3 H, CH₃), 3.85 (s, 3 H, O-CH₃), 4.56 (d, ³J = 6.5 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.09 - 5.11 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₃OD)

δ = 17.34 (C_{prim}, CH₃), 17.46 (C_{prim}, CH₃), 18.66 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.73 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.37 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 20.15 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 34.09 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 34.12 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 52.89 (C_{prim}, O-CH₃), 58.76 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 59.71 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 123.03 (C_{quart}, C_{ar}), 128.34 (C_{quart}, C_{ar}), 128.37 (C_{quart}, C_{ar}), 156.54 (C_{quart}, C_{ar}), 161.01 (C_{quart}, C_{ar}), 163.79 (C_{quart}, C_{ar}), 165.42 (C_{quart}, C=O), 175.95 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 447.2 (100.0) [M - HCl + Na]⁺, 425.2 (56.9) [M - Cl]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M - HCl + Na]^+$	+ 6.8	447.1563	447.1495
$[M - Cl]^+$	+ 7.0	425.1746	425.1676

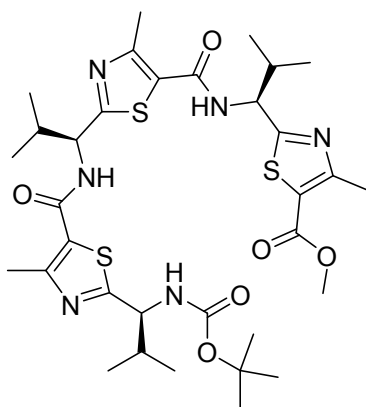
IR: (Film)

$\tilde{\nu} = 3386 \text{ cm}^{-1}$ (w)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1720 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1625 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: ($5 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in MeOH)

$$\lambda_{\max}[\text{nm}](\log \epsilon) = 266 (3.99)$$

4.3.11 2-((1S)-1-(2-((1S)-1-(2-((1S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl-amino)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxyamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxyamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäuremethylester (81)

Summenformel: C₃₃H₄₈N₆O₆S₃

Molmasse: 720.97 g/mol

Ansatz:	0.19 mmol	100 mg	78
	0.23 mmol	60 mg	135
	1.15 mmol	0.1 ml	Hünigbase
	0.29 mmol	110 mg	FDPP
		6 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

78 wird unter Argon 5.5 ml in absolutem Acetonitril gelöst. Innerhalb von 10 Minuten werden 0.05 ml Hünigbase zugetropft. FDPP wird zugegeben, anschließend **135**. Dann wird die restliche Hünigbase zugefügt. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 50 mg (35 %)

Habitus: farbloses Öl

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.91 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.97 - 1.02 (m, 9 H, CH(CH₃)₂), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.33 - 2.39 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 2.69 (s, 3 H, CH₃), 2.70 - 2.71 (m, 6 H, CH₃), 3.85 (s, 3 H, O-CH₃), 4.80 - 4.82 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.17 - 5.19 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.23 - 5.29 (m, 2 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.54 - 6.57 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.61 - 6.63 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 17.40 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.53 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 17.59 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.08 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.11 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.14 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.33 (C_{prim} , CH_3), 19.43 (C_{prim} , CH_3), 19.51 (C_{prim} , CH_3), 28.33 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.36 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.81 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.95 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.33 (C_{prim} , $\text{O}-\text{CH}_3$), 56.98 (C_{tert} , $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 58.23 (C_{tert} , $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 60.54 (C_{tert} , $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 80.37 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.99 (C_{quart} , C_{ar}), 119.13 (C_{quart} , C_{ar}), 121.71 (C_{quart} , C_{ar}), 125.77 (C_{quart} , C_{ar}), 127.74 (C_{quart} , C_{ar}), 129.54 (C_{quart} , C_{ar}), 160.28 (C_{quart} , C_{ar}), 161.36 (C_{quart} , C_{ar}), 161.65 (C_{quart} , C_{ar}), 162.54 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 169.85 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 172.14 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 172.94 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , $\text{EE/PE} = 1:1$) = 0.30

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 743.3 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 721.3 (7.5) $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

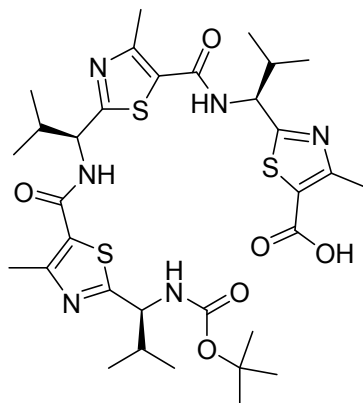
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+3.4	743.2724	743.2690
$[\text{M} + \text{H}]^+$	+2.9	721.2899	721.2870

IR: (Film)

$\tilde{\nu} = 3306 \text{ cm}^{-1}$ (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1704 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1638 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1597 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: ($5 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 266 (3.93)$

4.3.12 2-((1S)-1-(2-((1S)-1-(2-((1S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxylic acid (136)



Summenformel: C₃₂H₄₆N₆O₆S₃

Molmasse: 706.94 g/mol

Ansatz:	0.36 mmol	262 mg	81
	3.63 mmol	144 mg	Natriumhydroxid
		6.9 ml	Methanol
		4.8 ml	Dioxan

Durchführung:

81 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 3.6 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und fünf Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 256 mg (99 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 177.5 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)

δ = 0.90 - 1.03 (m, 18 H, CH(CH₃)₂), 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.34 - 2.39 (m, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.69 - 2.72 (m, 9 H, CH₃), 4.78 - 4.83 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.20 - 5.34 (m, 3 H, NH-CH-CH(CH₃)₂, NH), 6.84 - 6.92 (m, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 17.40 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 17.53 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 17.59 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.08 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.11 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.14 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.33 (C_{prim}, CH₃), 19.43 (C_{prim}, CH₃), 19.51 (C_{prim}, CH₃), 28.33 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 33.36 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 33.81 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 33.95 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 52.33 (C_{prim}, O-CH₃), 56.98 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 58.23 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 60.54 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.37 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 115.99 (C_{quart}, C_{ar}), 119.13 (C_{quart}, C_{ar}), 121.71 (C_{quart}, C_{ar}), 125.77 (C_{quart}, C_{ar}), 127.74 (C_{quart}, C_{ar}), 129.54 (C_{quart}, C_{ar}), 160.28 (C_{quart}, C_{ar}), 161.36 (C_{quart}, C_{ar}), 161.65 (C_{quart}, C_{ar}), 162.54 (C_{quart}, C=O), 169.85 (C_{quart}, C=O), 172.14 (C_{quart}, C=O), 172.94 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 729.3 (100.0) [M + Na]⁺, 707.3 (9.5) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

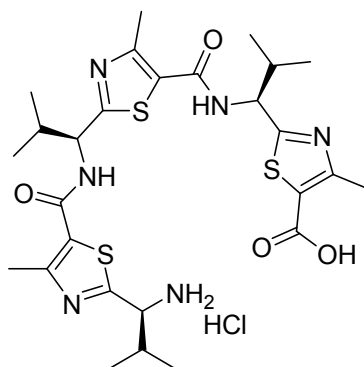
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+7.8	729.2611	729.2533
[M + H] ⁺	+7.8	707.2792	707.2714

IR: (ATR)

$\tilde{\nu} = 3286 \text{ cm}^{-1}$ (w)	O-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1697 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1637 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1520 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: ($6.93 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in DCM) $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 263 (5.61), 225 (5.52)$

4.3.13 2-((1S)-1-(2-((1S)-1-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäurehydrochlorid (137)

Summenformel: C₂₇H₃₉ClN₆O₄S₃

Molmasse: 643.28 g/mol

Ansatz:	0.36 mmol	265 mg	136
		30 ml	Essigsäureethylester
		30 ml	HCl in Essigsäureethylester
			(gesättigt)

Durchführung:

136 wird in Essigsäureethylester gelöst. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand dreimal in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 233 mg (100 %)

Habitus: braunes Öl

¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD)

δ = 0.96 - 1.13 (m, 18 H, CH(CH₃)₂), 2.61 (s, 3 H, CH₃), 2.64 - 2.65 (m, 3 H, CH₃), 2.68 (s, 3 H, CH₃), 4.56 - 4.58 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.07 - 5.12 (m, 2 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

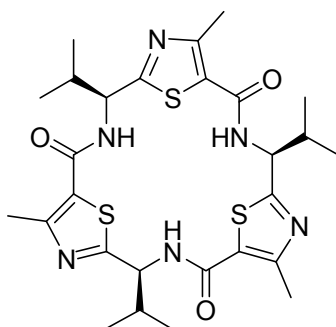
MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 629.2 (49.4) [M - HCl + Na]⁺, 607.2 (100.0) [M - Cl]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M - HCl + Na] ⁺	+1.8	629.2027	629.2009
[M - Cl] ⁺	+4.1	607.2230	607.2189

4.3.14 Plattform 38



Summenformel: $C_{27}H_{36}N_6O_3S_3$

Molmasse: 588.81 g/mol

Ansatz:	120 μ mol	77 mg	137
	180 μ mol	0.14 ml	Hünigbase
	360 μ mol	70 mg	FDPP
		42 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

137 und FDPP werden unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und die Hünigbase zugefügt. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: n. b.

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 589.2 (100.0) $[M + Na]^+$

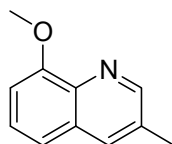
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.0	589.2399	589.2429

4.4 Synthese der modifizierten Plattformen

4.4.1 Plattform 36

4.4.1.1 8-Methoxy-3-methylchinolin (87)



Summenformel: C₁₁H₁₁NO

Molmasse: 173.21 g/mol

Ansatz:	34.0 mmol	5.0 ml	85
	54.0 mmol	10.0 ml	86
	0.46 mmol	70 mg	Natriumiodid
		12.0 ml	Schwefelsäure (98 %)
		4.0 ml	dest. Wasser

Durchführung:

In der Kälte (0 °C) wird Schwefelsäure in Wasser eingetragen. Dann werden **85** und Natriumiodid zugefügt. Es entsteht eine dunkle Lösung. Danach wird unter Rückfluss erhitzt und **86** innerhalb von drei Stunden zugetropft. Anschließend wird in der Hitze drei Stunden gerührt. Die Lösung kühlt über Nacht auf Raumtemperatur ab und rührt zwei Tage. Dann wird die Reaktionslösung durch Zugabe von 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung und Methylenchlorid neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.96 g (50 %)

Habitus: brauner Feststoff

Fp: 70.2 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 2.30 (s, 3 H, CH₃), 3.90 (s, 3 H, O-CH₃) 6.79 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.12 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.24 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.66 (s, 1 H, H_{ar}), 8.63 (s, 1 H, H_{ar})

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 18.35 (C_{prim}, CH₃), 55.91 (C_{prim}, O-CH₃), 106.38 (C_{tert}, C_{ar}), 118.72 (C_{tert}, C_{ar}), 126.46 (C_{tert}, C_{ar}), 128.96 (C_{quart}, C_{ar}), 130.82 (C_{quart}, C_{ar}), 134.33 (C_{tert}, C_{ar}), 138.13 (C_{quart}, C_{ar}), 150.75 (C_{tert}, C_{ar}), 155.10 (C_{quart}, C_{ar})

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE 75:25) = 0.31

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
m/z (%) = 369.2 (46.2) [2 M + Na]⁺, 196.1 (71.0) [M + Na]⁺, 174.1 (100.0) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[2 M + Na] ⁺	+2.3	369.1596	369.1573
[M + Na] ⁺	+1.6	196.0749	196.0733
[M + H] ⁺	+1.4	174.0927	174.0913

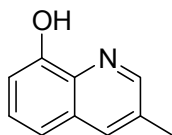
IR: (KBr)
 $\tilde{\nu}$ > 3000 cm⁻¹ (w) C_{aryl}-H-Valenzschwingung
 $\tilde{\nu}$ < 3000 cm⁻¹ (w) C_{alkyl}-H-Valenzschwingung

UV/VIS: $(1.88 \cdot 10^{-3} \text{ mmol/ml in DCM})$
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 303 (3.77)$

Elementaranalyse:

ber. (%)	C 76.28	H 6.40	N 8.09	O 9.24
gef. (%)	C 76.00	H 6.67	N 7.67	

4.4.1.2 3-Methyl-chinolin-8-ol (41)



Summenformel: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}$

Molmasse: 159.18 g/mol

Ansatz:	3.46 mmol	600 mg	87
	6.93 mmol	6.9 ml	BBr_3 (1 M in Methylenchlorid)
		10.0 ml	Methylenchlorid

Durchführung:

87 wird in Methylenchlorid gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird BBr_3 in Methylenchlorid zugetropft (30 Minuten). Die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Dann werden Methylenchlorid und Wasser hinzugefügt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 364 mg (66 %)

Habitus: brauner Feststoff

Fp: 150.6 °C

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CD_3OD)
 δ = 2.51 (s, 3 H, CH_3), 7.36 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.62 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.72 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, H_{ar}), 8.83 (s, 1 H, H_{ar}), 8.89 (s, 1 H, H_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CD_3OD)
 δ = 18.55 (C_{prim} , CH_3), 116.00 (C_{tert} , C_{ar}), 119.45 (C_{tert} , C_{ar}), 129.89 (C_{quart} , C_{ar}), 131.68 (C_{quart} , C_{ar}), 131.95 (C_{tert} , C_{ar}), 134.45 (C_{quart} , C_{ar}), 145.86 (C_{tert} , C_{ar}), 146.38 (C_{tert} , C_{ar}), 150.00 (C_{quart} , C_{ar})

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 182.1 (1.1) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 160.1 (100.0) $[\text{M} + \text{H}]^+$

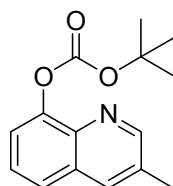
HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+1.3	182.0589	182.0576
$[\text{M} + \text{H}]^+$	+0.5	160.0762	160.0757

IR: (KBr)

$\tilde{\nu} = 3442 \text{ cm}^{-1}$ (m)	O-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C_{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1679 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=N-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1632 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=C-Valenzschwingung

UV/VIS: ($1.73 \cdot 10^{-3}$ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 312 (3.57)$

4.4.1.3 Carbonsäure-*tert*-butylester-3-methylchinolin-8-ylester (42)Summenformel: C₁₅H₁₇NO₃

Molmasse: 259.30 g/mol

Ansatz:	0.56 mmol	89 mg	41
	0.64 mmol	140 mg	Di- <i>tert</i> -butylcarbonat
	1.82 mmol	0.2 ml	Triethylamin
		10 mg	<i>N,N</i> -4-Dimethylaminopyridin
		10 ml	Methylenchlorid

Durchführung:

41 wird unter Argon in Methylenchlorid gelöst. Di-*tert*-butylcarbonat, DMAP und Triethylamin werden hinzugefügt. Die Lösung rührt 14 Stunden bei Raumtemperatur. Dann werden Methylenchlorid und destilliertes Wasser hinzugefügt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit destilliertem Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 140 mg (97 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 64.2 °C**¹H-NMR:** (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.60 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.51 (s, 3 H, CH₃), 7.43 - 7.49 (m, 2 H, H_{ar}), 7.61 - 7.63 (m, 1 H, H_{ar}), 7.92 (s, 1 H, H_{ar}), 8.78 (s, 1 H, H_{ar})

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 18.69$ (C_{prim} , CH_3), 27.66 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.53 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 119.90 (C_{tert} , C_{ar}), 125.03 (C_{tert} , C_{ar}), 126.15 (C_{tert} , C_{ar}), 129.35 (C_{quart} ,
 C_{ar}), 131.25 (C_{quart} , C_{ar}), 134.41 (C_{tert} , C_{ar}), 139.50 (C_{quart} , C_{ar}), 147.40
 $(\text{C}_{\text{quart}}$, $\text{C}_{\text{ar}})$, 152.07 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 152.41 (C_{tert} , C_{ar})

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , PE/EE 3:1) = 0.10

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 541.2 (85.5) [$2 \text{ M} + \text{Na}$] $^+$, 282.1 (49.6) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 260.1 (36.8)
 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+1.5	282.1116	282.1101
$[\text{M} + \text{H}]^+$	+1.2	260.1293	260.1281

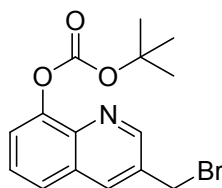
IR: (KBr)

$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	$\text{C}_{\text{aryl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	$\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
$\tilde{\nu} = 1756 \text{ cm}^{-1}$ (s)	$\text{C}=\text{O-Valenzschwingung}$

UV/VIS: ($1.18 \cdot 10^{-3}$ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 237$ (4.49)

Elementaranalyse:

ber. (%)	C 69.48	H 6.61	N 5.40	O 18.51
gef. (%)	C 69.18	H 6.57	N 5.41	

4.4.1.4 Carbonsäure-*tert*-butylester-3-brommethylchinolin-8-ylester (83)Summenformel: C₁₅H₁₆BrNO₃

Molmasse: 338.20 g/mol

Ansatz:	2.51 mmol	650 mg	42
	2.51 mmol	450 mg	<i>N</i> -Bromsuccinimid
		Spatelspitze	AIBN
		50 ml	Tetrachlorkohlenstoff

Durchführung:

42, *N*-Bromsuccinimid und AIBN werden in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt und gleichzeitig mit einer UV-Lampe bestrahlt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird der Rückstand abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 269 mg (31 %)**Habitus:** gelblicher Feststoff**Fp:** 121.6 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
δ = 1.60 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 4.64 (s, 2 H, CH₂), 7.53 - 7.55 (m, 2 H, H_{ar}), 7.69 - 7.71 (m, 1 H, H_{ar}), 8.15 - 8.16 (m, 1 H, H_{ar}), 8.94 - 8.95 (m, 1 H, H_{ar})

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 27.85$ (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.84 (C_{sek} , $\text{CH}_2\text{-Br}$), 83.98 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),
 121.74 (C_{tert} , C_{ar}), 125.84 (C_{tert} , C_{ar}), 127.10 (C_{tert} , C_{ar}), 128.92 (C_{quart} ,
 C_{ar}), 131.61 (C_{quart} , C_{ar}), 135.62 (C_{tert} , C_{ar}), 140.82 (C_{quart} , C_{ar}), 147.61
(C_{quart} , C_{ar}), 151.34 (C_{tert} , C_{ar}), 152.09 (C_{quart} , C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , PE/EE 9:1) = 0.10

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 362.0 (66.7) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 360.0 (100.0) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$,
 340.0 $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$, 338.0 (3.5) $[\text{M}, ^{79}\text{Br}]^+$, 282.0 (10.5) $[\text{M} - \text{Br} + \text{Na}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$	-0.5	362.0182	362.0187
$[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$	-0.4	360.0202	360.0206
$[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$	-0.5	340.0362	340.0367
$[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$	-0.5	338.0381	338.0386

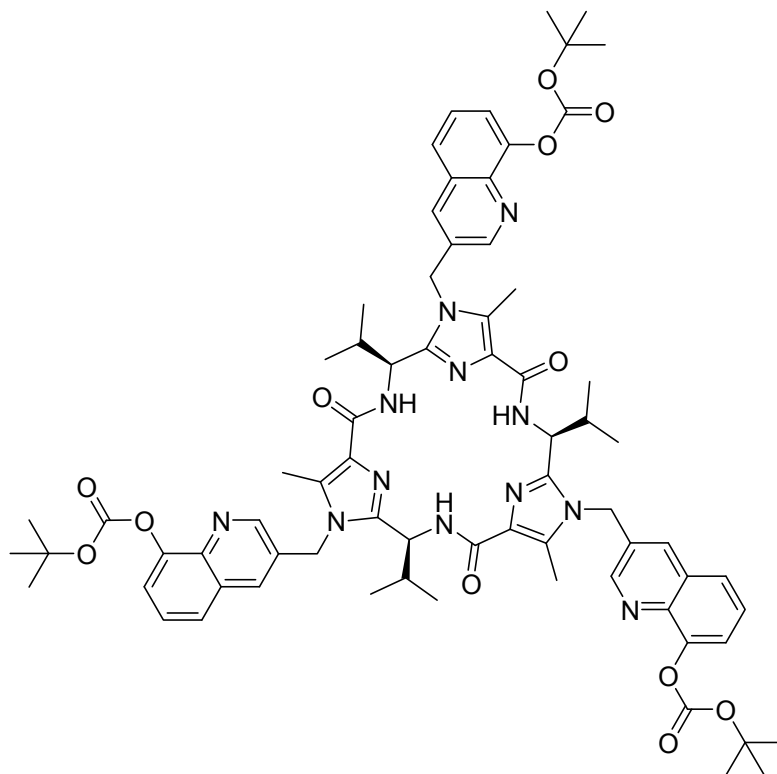
IR: (KBr)
 $\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
 $\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
 $\tilde{\nu} = 1758 \text{ cm}^{-1}$ (s) $\text{C=O-Valenzschwingung}$

UV/VIS: ($2.97 \cdot 10^{-3}$ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 306 (3.90)$

Elementaranalyse:

ber. (%)	C 53.27	H 4.77	N 4.14	Br 23.63
	O 14.19			
gef. (%)	C 53.48	H 5.07	N 4.01	Br 23.41

4.4.1.5 Plattform 44

Summenformel: $C_{72}H_{84}N_{12}O_{12}$

Molmasse: 1309.51 g/mol

Ansatz:	46 μ mol	25 mg	3
	296 μ mol	100 mg	83
	714 μ mol	100 mg	Kaliumcarbonat
		16 ml	Acetonitril

Durchführung:

3 wird in trockenem Acetonitril gelöst, wasserfreies Kaliumcarbonat und **83** werden zugefügt und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung fünf Tage stengelassen. Das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit destilliertem Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 27 mg (56 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 107.5 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.97 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.06 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.58 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.02 - 2.09 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.44 (s, 3 H, CH₃), 5.22 - 5.25 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.30 (d, ²J = 17.3 Hz, 1 H, CH₂), 5.38 (d, ²J = 17.3 Hz, 1 H, CH₂), 7.37 - 7.46 (m, 1 H, H_{ar}), 7.48 - 7.49 (m, 1 H, H_{ar}), 7.53 - 7.55 (m, 1 H, H_{ar}), 7.67 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.45 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, NH), 8.80 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, H_{ar})

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 9.90 (C_{prim}, CH₃), 17.58 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.87 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 27.66 (C_{prim}, CH(CH₃)₃), 34.66 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 44.95 (C_{sek}, CH₂), 59.95 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 83.96 (C_{quar}, C(CH₃)₃), 121.45 (C_{tert}, C_{Ch}), 125.63 (C_{tert}, C_{Ch}), 127.04 (C_{tert}, C_{Ch}), 128.83 (C_{quart}, C_{Ar}), 128.94 (C_{quart}, C_{Ch}), 130.54 (C_{quart}, C_{Ar}), 131.95 (C_{quart}, C_{Ch}), 133.05 (C_{tert}, C_{Ch}), 140.83 (C_{quart}, C_{Ch}), 147.32 (C_{quart}, C_{Ar}), 147.51 (C_{quart}, C_{Ch}), 148.57 (C_{tert}, C_{Ch}), 151.81 (C_{quart}, C=O), 163.08 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE 3:1) = 0.52

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 1331.6 (5.3) [M + Na]⁺, 1309.7 (100.0) [M + H]⁺, 677.3 (36.3) [M + H + Na]²⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M + Na]^+$	+5.3	1331.6277	1331.6224
$[M + H]^+$	+5.7	1309.6461	1309.6404

IR: (KBr)

$\tilde{\nu} = 3385 \text{ cm}^{-1}$ (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1757 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1655 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung

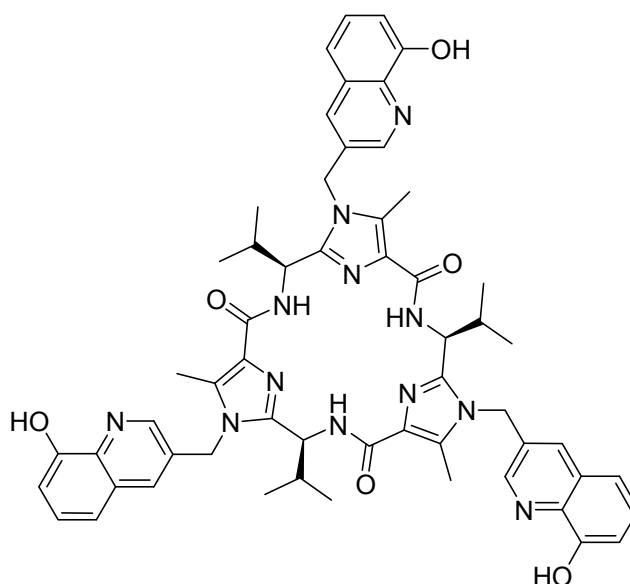
UV/VIS: ($1.66 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in MeOH)

$$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 272 (4.34)$$

Elementaranalyse:

Da Plattformen sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.4.1.6 Plattform 36

Summenformel: $C_{57}H_{60}N_{12}O_6$

Molmasse: 1009.16 g/mol

Ansatz:	21 μ mol	27 mg	44
	500 μ mol	1.0 ml	Trifluoressigsäure
		8.0 ml	Methylenchlorid

Durchführung:

44 wird unter Argon in trockenem Methylenchlorid gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird Trifluoressigsäure zugetropft. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 21 mg (100 %)

Habitus: gelber Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)
 δ = 0.67 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.10 - 2.14 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 5.03 - 5.04 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.56 (d, ²J = 17.7 Hz, 2 H, CH₂), 5.70 (d, ²J = 17.7 Hz, 2 H, CH₂), 7.17 - 7.18 (m, 1 H, H_{ar}), 7.21 - 7.24 (m, 1 H, H_{ar}), 7.37 - 7.41 (m, 2 H, H_{ar}), 8.45 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.84 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, H_{ar})

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₃OD)
 δ = 9.85 (C_{prim}, CH₃), 18.32 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.75 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 35.97 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 45.21 (C_{sek}, CH₂), 51.46 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 115.14 (C_{tert}, C_{Ch}), 119.57 (C_{tert}, C_{Ch}), 130.91 (C_{tert}, C_{Ch}), 131.0 (C_{quart}, C_{Ar}), 131.00 (C_{quart}, C_{Ch}), 131.13 (C_{quart}, C_{Ch}), 132.09 (C_{quart}, C_{Ar}), 134.25 (C_{quart}, C_{Ch}), 139.97 (C_{tert}, C_{Ch}), 145.38 (C_{tert}, C_{Ch}), 149.37 (C_{quart}, C_{Ch}), 151.82 (C_{quart}, C_{Ar}), 164.55 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 1031.5 (100.0) [M + Na]⁺, 1009.5 (48.7) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	-3.5	1031.4616	1031.4651
[M + H] ⁺	-5.0	1009.4782	1009.4832

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3439 cm ⁻¹ (m)	O-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1681 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1645 cm ⁻¹ (s)	C=N-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in MeOH)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 246 (4.84), 335 (3.85)

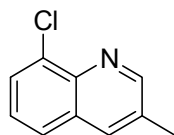
CD: (10⁻⁵ mmol/ml in MeOH)
 $\lambda[\text{nm}](\Delta\epsilon[\text{l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})]) = 213 (25.3), 244 (-51.8), 259 (-56.2), 274 (66.7)$

Elementaranalyse:

Da Plattformen sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.4.2 Plattform 45

4.4.2.1 8-Chlor-3-methylchinolin (43)



Summenformel: C₁₀H₈ClN

Molmasse: 177.63 g/mol

Ansatz:	39 mmol	6.1 ml	87
	48 mmol	4.0 ml	86
	0.23 mmol	355 mg	Natriumiodid
		30.0 ml	Schwefelsäure (98 %)
		10.0 ml	dest. Wasser

Durchführung:

In der Kälte (0 °C) wird Schwefelsäure in Wasser eingetragen. Dann werden **87** und Natriumiodid zugefügt. Es entsteht eine dunkle Lösung. Danach wird unter Rückfluss erhitzt (110 °C) und innerhalb von drei Stunden **86** zugetropft. Anschließend wird drei Stunden unter Rückfluss gerührt. Die Lösung kühlt über Nacht auf Raumtemperatur ab. Dann wird Methylenchlorid zugegeben und die Reaktionslösung durch Zugabe von 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.98 g (14 %)

Habitus: braunes Öl

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.54 (s, 3 H, CH₃), 7.40 - 7.43 (m, 1 H, H_{ar}), 7.66 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.75 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.93 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.88 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, H_{ar})

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 18.79 (C_{prim}, CH₃), 126.47 (C_{tert}, C_{ar}), 126.67 (C_{tert}, C_{ar}), 128.75 (C_{tert}, C_{ar}), 129.62 (C_{quart}, C_{ar}), 131.73 (C_{quart}, C_{ar}), 133.43 (C_{quart}, C_{ar}), 135.26 (C_{tert}, C_{ar}), 142.96 (C_{quart}, C_{ar}), 153.12 (C_{tert}, C_{ar})

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 3:1) = 0.37

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 180. (25.0) [M(³⁷Cl) + H]⁺, 178.0 (100.0) [M(³⁵Cl) + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M(³⁵ Cl) + H] ⁺	+1.1	178.0429	178.0418

IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ > 3000 cm⁻¹ (w) C_{aryl}-H-Valenzschwingung

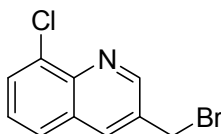
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm⁻¹ (w) C_{alkyl}-H-Valenzschwingung

UV/VIS: (0.28 * 10⁻⁵ mmol/ml in DCM)

λ_{\max} [nm](log ϵ) = 287 (3.66), 237 (4.10)

Elementaranalyse (Nr. 0809-046):

ber. (%)	C 67.62	H 4.54	N 7.89	Cl 19.96
gef. (%)	C 67.37	H 4.57	N 7.54	Cl 20.89

4.4.2.2 3-Brommethyl-8-chlorchinolin (88)Summenformel: C₁₀H₇BrClN

Molmasse: 256.53 g/mol

Ansatz:	0.84 mmol	150 mg	43
	0.84 mmol	153 mg	<i>N</i> -Bromsuccinimid
		Spatelspitze	AIBN
		16 ml	Tetrachlorkohlenstoff

Durchführung:

43, *N*-Bromsuccinimid und AIBN werden in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Während des Erhitzens wird die Reaktionslösung mit einer UV-Lampe bestrahlt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird der Rückstand abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 149 mg (69 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 156.2 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)
δ = 4.67 (s, 2 H, CH₂), 7.44 - 7.61 (m, 1 H, H), 7.75 (d, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.85 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.18 (d, ²J = 2.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 9.05 (d, ²J = 2.2 Hz, 1 H, H_{ar})

Chromatographisches Verhalten: R_f (SiO₂, PE/EE 5:1) = 0.28

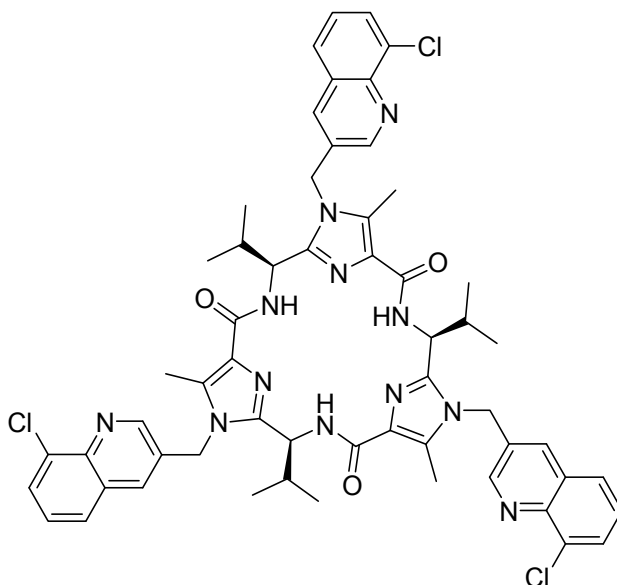
Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺) m/z (%) = 258.0 (4.2) [M(⁸¹Br) + H]⁺**HR-MS:** (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M(⁸¹ Br) + H] ⁺	+2.1	257.9522	257.9501

IR: (ATR) $\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) C_{aryl}-H-Valenzschwingung $\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) C_{alkyl}-H-Valenzschwingung**UV/VIS:** (0.14 * 10⁻⁵ mmol/ml in DCM) λ_{max} [nm](log ϵ) = 290 (3.76), 245 (4.45)

4.4.2.3 Plattform 45

Summenformel: $C_{57}H_{57}N_{12}O_6Cl_3$

Molmasse: 1064.50 g/mol

Ansatz:	110 μ mol	58 mg	3
	296 μ mol	118 mg	88
	714 μ mol	224 mg	Kaliumcarbonat
		60 ml	Acetonitril

Durchführung:

3 wird in trockenem Acetonitril gelöst, wasserfreies Kaliumcarbonat und **88** werden zugefügt und 18 Stunden für unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung mit destilliertem Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 27 mg (59 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 252.3 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.09 - 2.13 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.43 (s, 3 H, CH₃), 5.23 - 5.26 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.32 (d, ²J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 5.43 (d, ²J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 7.47 - 7.30 (m, 1 H, H_{ar}), 7.58 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.73 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.79 (d, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.46 (d, ³J = 9.4 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.87 (m, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 10.07 (C_{prim}, CH₃), 17.89 (C_{prim}, C(CH₃)₂), 20.04 (C_{prim}, C(CH₃)₂), 34.97 (C_{tert}, C(CH₃)₂), 44.85 (C_{sek}, CH₂), 50.01 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 127.11 (C_{tert}, C_{Ch}), 127.44 (C_{tert}, C_{Ch}), 129.22 (C_{quart}, C_{Ch}), 129.36 (C_{quart}, C_{Ar}), 130.24 (C_{tert}, C_{Ch}), 130.80 (C_{quart}, C_{Ch}), 132.03 (C_{quart}, C_{Ar}), 133.65 (C_{quart}, C_{Ch}), 134.08 (C_{tert}, C_{Ch}), 144.24 (C_{quart}, C_{Ch}), 147.68 (C_{quart}, C_{Ar}), 149.29 (C_{tert}, C_{Ch}), 163.18 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE/MeOH 75:25:5) = 0.12

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 1087.4 (100.0) [M + Na]⁺, 1065.4 (15.8) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+6.2	1087.3684	1087.3622
[M + H] ⁺	+6.0	1065.3862	1065.3802

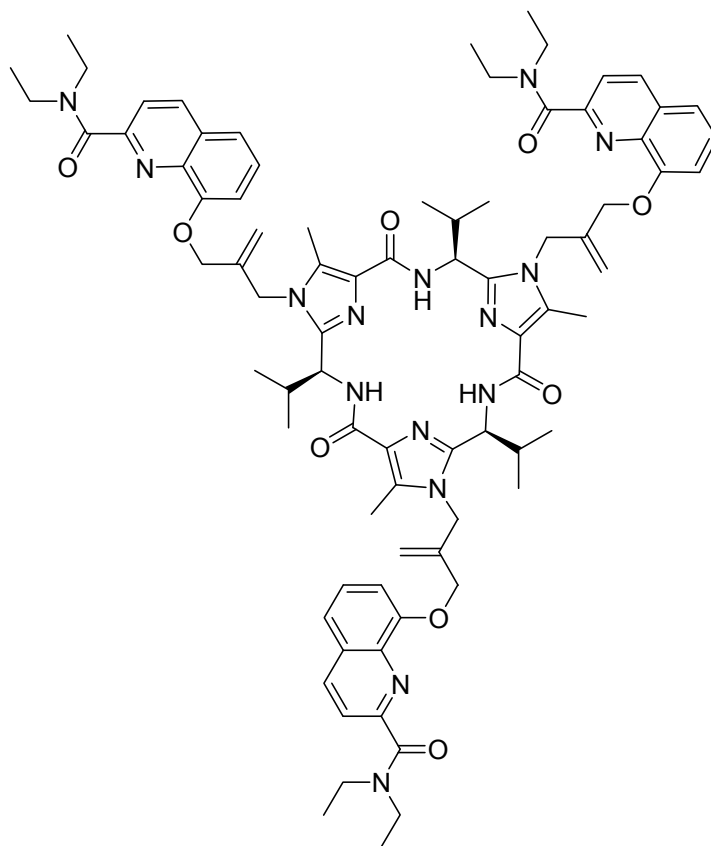
IR:	(ATR)	
	$\tilde{\nu} = 3379 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1655 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=N-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1592 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=C-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1503 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=C-Valenzschwingung

UV/VIS: $(3.00 \cdot 10^{-5} \text{ mmol/ml in DCM})$
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 290 (4.09), 245 (4.77)$

Elementaranalyse:

Da Plattformen sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.4.3 Plattform 82

Summenformel: $C_{81}H_{99}N_{15}O_9$

Molmasse: 1426.75 g/mol

Ansatz:	0.15 mmol	80 mg	3
	0.62 mmol	200 mg	91
	1.20 mmol	400 mg	Cäsiumcarbonat
		80 ml	Acetonitril

Durchführung:

3 wird in trockenem Acetonitril gelöst. Wasserfreies Cäsiumcarbonat und **91** werden zugefügt und zwölf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen rührt die Lösung über Nacht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 87 mg (41 %)

Habitus: brauner Feststoff

Fp: 108.0 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.96 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.25 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 1.29 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 1.99 - 2.07 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.42 (s, 3 H, CH₃), 3.45 - 3.53 (m, 2 H, CH₂-CH₃), 3.60 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂-CH₃), 4.62 - 4.67 (m, 2 H, CH₂), 4.74 (s, 1 H, CH₂=CH₂), 4.79 (dd, ²J = 12.2 Hz, 1 H, CH₂-Ar), 4.83 (d, ²J = 12.4 Hz, 1 H, CH₂-Ar), 5.09 - 5.12 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.37 (bs, 1 H, CH₂=CH₂), 7.12 - 7.14 (m, 1 H, NH), 7.42 - 7.43 (m, 2 H, 2 H_{ar}), 7.73 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.20 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.49 (d, ³J = 9.1 Hz, 1 H, H_{ar}),

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 9.35 (C_{prim}, CH₃), 12.92 (C_{prim}, CH₂-CH₃), 14.62 (C_{prim}, CH₂-CH₃), 17.01 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.90 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 34.63 (C_{sek}, CH₂), 40.52 (C_{sek}, CH₂), 43.41 (C_{sek}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 45.17 (C_{tert}, C(CH₃)₂), 49.39 (C_{sek}, CH₂), 110.90 (C_{tert}, C_{Ch}), 115.28 (C_{tert}, C_{Ch}), 120.44 (C_{tert}, C_{Ch}), 121.25 (C_{tert}, C_{Ch}), 127.47 (C_{tert}, C_{Ch}), 129.30 (C_{quart}, C_{Imid}), 129.88 (C_{quart}, C_{Imid}), 132.22 (C_{quart}, C_{Imid}), 136.80 (C_{tert}, C_{Ch}), 138.62 (C_{quart}, C_{Imid}), 139.19 (C_{quart}, C_{Imid}), 146.89 (C_{quart}, C_{Imid}), 153.50 (C_{quart}, C_{Imid}), 154.22 (C_{quart}, C_{Imid}), 162.94 (C_{quart}, C_{Imid}), 168.56 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE/MeOH 75:25:10) = 0.37

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 1448.8 (7.2) [M + Na]⁺, 1426.8 (1.0) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	-0.3	1448.7639	1448.7642
[M + H] ⁺	-1.5	1426.7808	1426.7823

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3383 cm ⁻¹ (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1658 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1633 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1595 cm ⁻¹ (s)	C=N-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1506 cm ⁻¹ (s)	C=C-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in MeOH)
 $\lambda_{\max}[\text{nm}](\epsilon)$ = 234 (666), 270 (248)

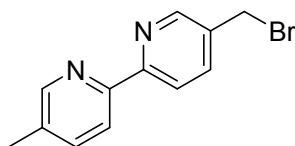
CD: (0.01 mmol/ml in MeOH)
 $\lambda[\text{nm}](\Delta\epsilon[\text{l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})])$ = 217 (19.2), 238 (-25.9), 158 (-54.1)

Elementaranalyse:

Da Plattformen sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.4.4 Plattform 34

4.4.4.1 5-Bromomethyl-5'-methyl-2,2'-bipyridin (89)



Summenformel: $C_{12}H_{11}BrN_2$

Molmasse: 263.13 g/mol

Ansatz:	1.09 mmol	200 mg	90
	1.09 mmol	194 mg	<i>N</i> -Bromsuccinimid
		22 ml	Tetrachlorkohlenstoff
	Spatelspitze		AIBN

Durchführung:

90, *N*-Bromsuccinimid und AIBN werden in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Während des Erhitzens wird die Reaktionslösung mit einer UV-Lampe bestrahlt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird der Rückstand abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 613 mg (47 %)

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3)
 δ = 2.39 (s, 3 H, CH_3), 4.52 (s, 2 H, CH_2), 7.61 - 7.63 (m, 1 H, H_{ar}), 7.81 - 7.83 (m, 1 H, H_{ar}), 8.27 - 8.28 (m, 1 H, H_{ar}), 8.34 - 8.36 (m, 1 H, H_{ar}), 8.49 - 8.50 (m, 1 H, H_{ar}), 8.65 - 8.66 (m, 1 H, H_{ar}).

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)

δ = 18.55 (C_{prim} , CH_3), 29.92 (C_{sek} , CH_2), 120.86 (C_{tert} , C_{ar}), 120.89 (C_{tert} , C_{ar}), 133.39 (C_{quart} , C_{ar}), 133.88 (C_{quart} , C_{ar}), 137.63 (C_{tert} , C_{ar}), 137.66 (C_{tert} , C_{ar}), 149.38 (C_{tert} , C_{ar}), 149.85 (C_{tert} , C_{ar}), 153.14 (C_{quart} , C_{ar}), 156.36 (C_{quart} , C_{ar}).

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , DCM/EE 1:1) = 0.37

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)

m/z = 286.0 (58.2) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 284.0 (100.0) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 264.0 (22.5) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 262.0 (7.4) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

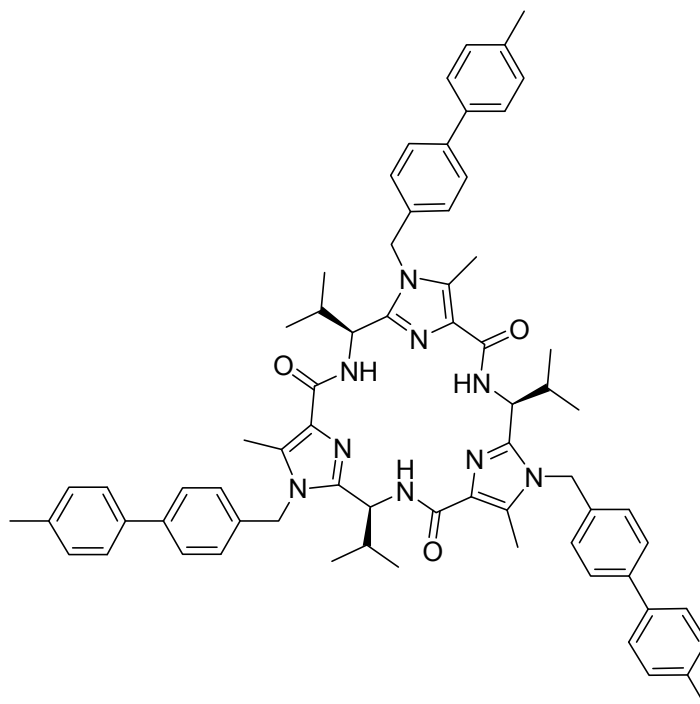
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$	+0.4	285.0002	284.9998
$[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$	+0.3	263.0181	263.0178

IR: (KBr)

$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
 $\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H-Valenzschwingung}$

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.4.4.2 Plattform 34

Summenformel: $C_{63}H_{69}N_{15}O_3$

Molmasse: 1084.32 g/mol

Ansatz:	46 μ mol	25 mg	3
	296 μ mol	80 mg	89
	714 μ mol	100 mg	Kaliumcarbonat
		16 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

3 wird in trockenem Acetonitril gelöst. **89** und Kaliumcarbonat werden zugefügt und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung kühlt über Nacht auf Raumtemperatur. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und die Lösung mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (40 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.96 - 1.07 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 2.26 - 2.28 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.39 (s, 3 H, Py-CH₃), 2.46 (s, 3 H, CH₃), 5.21 - 5.31 (m, 3 H, NH-CH-CH(CH₃)₂, Py-CH₂), 7.38 - 7.42 (m, 1 H, NH), 7.60 - 7.63 (m, 1 H, H_{ar}), 8.24 - 8.33 (m, 2 H, H_{ar}), 8.44 - 8.49 (m, 3 H, H_{ar})

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE/MeOH 75:25:10) = 0.37

Detektion: UV-Lampe

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+6.2	1106.5673	1106.5611
[M + H] ⁺	+5.3	1084.5845	1084.5792

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3377 cm ⁻¹ (w)	NH-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1654 cm ⁻¹ (w)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in CH₃CN)

λ_{max}[nm](ε) = 243 (690), 288 (534)

CD: (10⁻⁵ mmol/ml in CH₃CN)

λ[nm](Δε[l/(mol*cm)]) = 293 (23.8), 252 (43.1), 231 (12.1), 215 (-12.6)

Elementaranalyse:

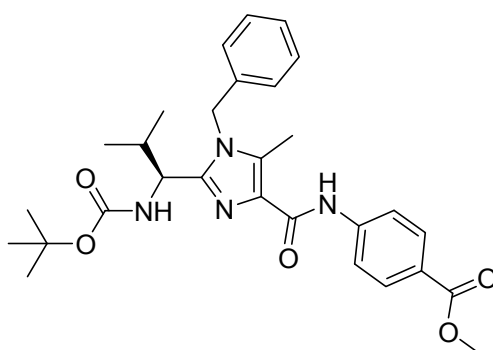
Da Plattformen sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen, war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.^[10]

Vollständige Charakterisierung: siehe [11]

4.5 Synthese der Klammern

4.5.1 Klammer 55

4.5.1.1 4-(1-Benzyl-2-(1-(1*S*)-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carboxyamido)benzoesäuremethylester (103)



Summenformel: C₂₉H₃₆N₄O₅

Molmasse: 520.62 g/mol

Ansatz:	2.37 mmol	917 mg	95
	1.22 mmol	184 mg	102
	10.17 mmol	1.8 ml	Hünigbase
	3.59 mmol	917 mg	Mukaiyama-Reagenz
		60 ml	Chloroform abs.

Durchführung:

95 wird unter Argon in absolutem Chloroform gelöst und mit der Hünigbase und dem Mukaiyama-Reagenz versetzt. Die Lösung wird bis zur vollständigen Lösung unter Rückfluss erhitzt, dann wird **102** zugefügt. Die Lösung wird zwei Tage unter Rückfluss gerührt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird mit 1 M Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 264 mg (21 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 79.5 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.69 (d, 3J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.22 - 2.27 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.55 (s, 3 H, CH₃), 3.90 (s, 3 H, O-CH₃), 4.49 - 4.53 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.97 (d, 3J = 9.8 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.17 (d, 2J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 5.31 (d, 2J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 6.93 - 7.09 (m, 2 H, H_{ar}), 7.27 - 7.33 (m, 3 H, H_{ar}), 7.79 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.03 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 9.24 (bs, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 10.02 (C_{prim}, CH₃), 18.31 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.79 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.28 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 32.60 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 46.73 (C_{sek}, CH₂), 51.92 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 79.76 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 118.45 (C_{tert}, C_{ar}), 124.74 (C_{tert}, C_{ar}), 126.04 (C_{quart}, C_{ar}), 127.91 (C_{tert}, C_{ar}), 128.96 (C_{tert}, C_{ar}), 129.88 (C_{tert}, C_{ar}), 130.81 (C_{quart}, C_{ar}), 133.92 (C_{quart}, C_{ar}), 135.60 (C_{quart}, C_{ar}), 142.67 (C_{quart}, C_{ar}), 147.42 (C_{quart}, C_{ar}), 155.33 (C_{quart}, C=O), 161.94 (C_{quart}, C=O), 166.79 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 3:2) = 0.52

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 1063.5 (11.1) [2 M + Na]⁺, 543.3 (100.0) [M + Na]⁺, 521.3 (79.5) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	-1.9	543.2559	543.2578
[M + H] ⁺	-2.4	521.2734	521.2758

IR: (KBr)

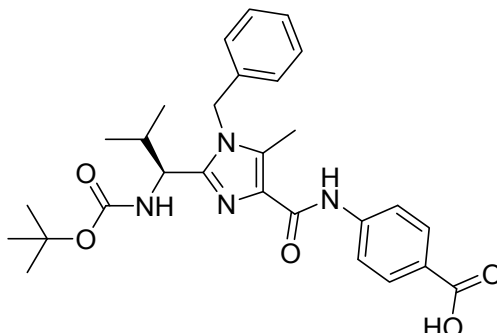
$\tilde{\nu} = 3385 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 3341 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1722 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1666 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1514 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=N-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in DCM)

$$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 289 (5.57), 222 (5.33)$$

Elementaranalyse (Nr. 0809-008):

ber. (%)	C 66.90	H 6.97	N 10.76	O 15.37
gef. (%)	C 66.90	H 6.81	N 10.54	

4.5.1.2 4-(1-Benzyl-2-(1-(1*S*)-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)benzoesäure (104)Summenformel: C₂₈H₃₄N₄O₃

Molmasse: 506.59 g/mol

Ansatz:	0.67 mmol	350 mg	103
	6.72 mmol	270 mg	Natriumhydroxid
		9 ml	Methanol
		6 ml	Dioxan

Durchführung:

103 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 3.5 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 2 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 189 mg (52 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 120.5 °C

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3)
 δ = 0.59 (d, 3J = 6.6 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.05 - 2.09 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.47 (s, 3 H, CH_3), 4.40 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.12 (d, 2J = 16.9 Hz, 1 H, CH_2), 5.25 (d, 2J = 17.5 Hz, 1 H, CH_2), 6.94 (d, 3J = 7.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.19 - 7.24 (m, 3 H, H_{ar}), 7.71 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.97 (d, 3J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 10.00 (C_{prim} , CH_3), 18.42 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.69 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 28.21 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.49 (C_{tert} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 46.77 (C_{sek} , CH_2), 52.10 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 79.94 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.59 (C_{tert} , C_{ar}), 125.15 (C_{tert} , C_{ar}), 126.07 (C_{quart} , C_{ar}), 127.96 (C_{tert} , C_{ar}), 128.98 (C_{tert} , C_{ar}), 129.71 (C_{tert} , C_{ar}), 131.12 (C_{quart} , C_{ar}), 134.51 (C_{quart} , C_{ar}), 135.53 (C_{quart} , C_{ar}), 142.61 (C_{quart} , C_{ar}), 147.84 (C_{quart} , C_{ar}), 155.69 (C_{quart} , C=O), 162.17 (C_{quart} , C=O), 168.62 (C_{quart} , C=O)

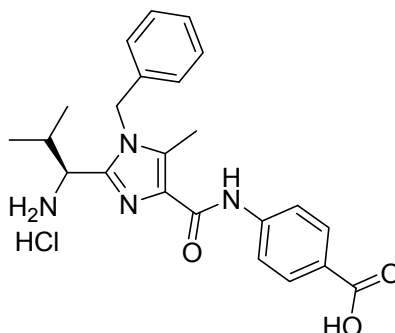
MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 529.2 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 507.2 (30.0) $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+2.8	529.2449	529.2421

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3358 cm^{-1} (w)	O-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm^{-1} (w)	C_{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm^{-1} (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1714 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1681 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1508 cm^{-1} (s)	C=N-Valenzschwingung

4.5.1.3 4-(2-(1-(1S)-Amino-2-methylpropyl)-1-benzyl-5-methyl-1H-imidazol-4-carboxamido)-benzoesäurehydrochlorid (138)Summenformel: $C_{23}H_{27}ClN_4O_3$

Molmasse: 442.94 g/mol

Ansatz:	0.46 mmol	223 mg	104
		50 ml	Essigsäureethylester
		50 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

104 wird in Essigsäureethylester gelöst. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird durch die Lösung 15 Minuten lang Argon geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 204 mg (100 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 147.1 °C

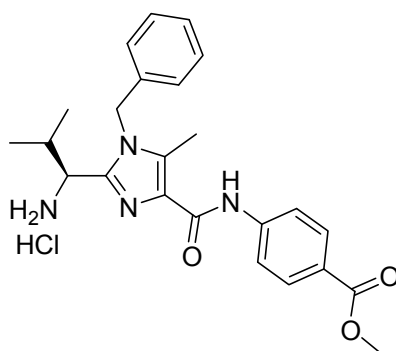
¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)

δ = 0.89 (d, 3J = 6.9 Hz, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.26 - 2.30 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.55 (s, 3 H, CH₃), 4.40 (d, 3J = 6.8 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.35 (d, 2J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 5.19 (d, 2J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 7.10 - 7.11 (m, 2 H, H_{ar}), 7.34 - 7.41 (m, 3 H, H_{ar}), 7.82 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.03 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar}),

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₃OD)

δ = 10.23 (C_{prim}, CH₃), 17.79 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.18 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 33.40 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 48.11 (C_{sek}, CH₂), 53.81 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 120.06 (C_{tert}, C_{ar}), 126.98 (C_{quart}, C_{ar}), 127.33 (C_{tert}, C_{ar}), 129.31 (C_{tert}, C_{ar}), 130.31 (C_{tert}, C_{ar}), 131.60 (C_{quart}, C_{ar}), 131.98 (C_{tert}, C_{ar}), 136.89 (C_{quart}, C_{ar}), 137.20 (C_{quart}, C_{ar}), 143.93 (C_{quart}, C_{ar}), 144.20 (C_{quart}, C_{ar}), 163.37 (C_{quart}, C=O), 169.46 (C_{quart}, C=O)

4.5.1.4 4-(2-(1-(1S)-Amino-2-methylpropyl)-1-benzyl-5-methyl-1H-imidazol-4-carboxyamido)benzoesäuremethylesterhydrochlorid (105)



Summenformel: C₂₄H₂₉ClN₄O₃

Molmasse: 456.97 g/mol

Ansatz:	0.19 mmol	100 mg	103
		20 ml	Essigsäureethylester
		100 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

103 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 88 mg (100 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 152.7 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)

δ = 0.89 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.24 - 2.31 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.55 (s, 3 H, CH₃), 3.90 (s, 3 H, O-CH₃), 4.40 (d, 3J = 6.8 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.34 (d, 2J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 5.40 (d, 2J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 7.10 - 7.11 (m, 2 H, H_{ar}), 7.34 - 7.40 (m, 3 H, H_{ar}), 7.83 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.03 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H, H_{ar})

^{13}C -NMR: (125 MHz, CD_3OD)

$\delta = 10.23$ (C_{prim} , CH_3), 17.79 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.18 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 33.40 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 48.12 (C_{sek} , CH_2), 52.56 (C_{tert} ,
 $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 120.11 (C_{tert} , C_{ar}), 126.40 (C_{quart} , C_{ar}), 127.32 (C_{tert} ,
 C_{ar}), 129.33 (C_{tert} , C_{ar}), 130.32 (C_{tert} , C_{ar}), 131.57 (C_{quart} , C_{ar}), 131.74
 $(\text{C}_{\text{tert}}$, $\text{C}_{\text{ar}})$, 136.87 (C_{quart} , C_{ar}), 137.36 (C_{quart} , C_{ar}), 144.09 (C_{quart} , C_{ar}),
 144.20 (C_{quart} , C_{ar}), 163.34 (C_{quart} , C=O), 168.20 (C_{quart} , C=O)

MS: (ESI^+)

m/z (%) = 443.2 [$\text{M} - \text{HCl} + \text{Na}$] $^+$ (67.5), 421.2 [$\text{M} - \text{Cl}$] $^+$, (30.0)

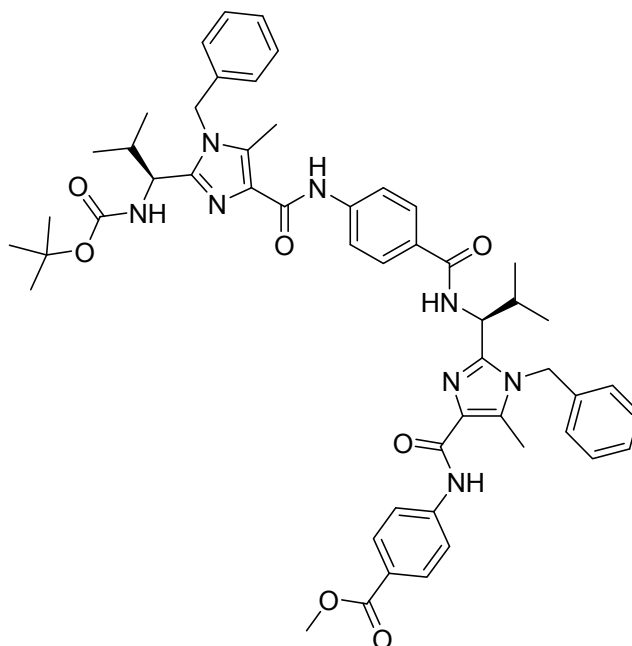
HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[$\text{M} - \text{HCl} + \text{Na}$] $^+$	+2.2	443.2076	443.2054
[$\text{M} - \text{Cl}$] $^+$	+3.8	421.2271	421.2234

IR: (KBr)

$\tilde{\nu} = 3358 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C_{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1714 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1681 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

4.5.1.5 Baustein 106

Summenformel: $C_{52}H_{60}N_8O_7$

Molmasse: 909.08 g/mol

Ansatz:	0.34 mmol	174 mg	104
	0.44 mmol	200 mg	105
	0.71 mmol	0.24 ml	Hünigbase
	0.52 mmol	198 mg	FDPP
		11 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

104 und **105** werden unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst. Innerhalb von 10 Minuten werden 0.11 ml der Hünigbase zugetropft. FDPP wird zugegeben, anschließend werden das Amin in 5 ml Acetonitril und 0.11 ml Hünigbase zugefügt. Die Lösung wird elf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 172 mg g (56 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 150.4 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.60 - 0.70 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.97 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.38 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.15 - 2.22 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.38 - 2.46 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.55 (s, 3 H, CH₃), 2.59 (s, 3 H, CH₃), 3.90 (s, 3 H, O-CH₃), 4.49 - 4.52 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.97 (d, ³J = 9.8 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.15 (d, ²J = 6.5 Hz, 1 H, CH₂), 5.19 (d, ²J = 6.6 Hz, 1 H, CH₂), 5.29 (d, ²J = 17.0 Hz, 1 H, CH₂), 5.54 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 6.45 - 6.56 (m, 1 H, NH), 6.99 (d, ³J = 7.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.05 (d, ³J = 7.2 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.25 - 7.32 (m, 6 H, H_{ar}), 7.72 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.76 - 7.80 (m, 4 H, H_{ar}), 8.03 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 9.20 (s, 1 H, NH), 9.24 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 10.19 (C_{prim}, CH₃), 18.53 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.01 (C_{prim}, CH(CH₃)₂),
 19.07 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 20.08 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.45 (C_{prim}, C(CH₃)₃),
 32.50 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 32.78 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 46.91 (C_{sek}, CH₂), 46.95
 (C_{sek}, CH₂), 50.97 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 52.09 (C_{tert},
 NH-CH-CH(CH₃)₂), 52.16 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 79.94 (C_{quar},
 C(CH₃)₃), 118.66 (C_{tert}, C_{ar}), 118.91 (C_{tert}, C_{ar}), 124.84 (C_{quar}, C_{ar}),
 126.20 (C_{tert}, C_{ar}), 126.27 (C_{tert}, C_{ar}), 128.09 (C_{tert}, C_{ar}), 128.19 (C_{tert},
 C_{ar}), 128.31 (C_{quar}, C_{ar}), 129.15 (C_{tert}, C_{ar}), 130.15 (C_{quar}, C_{ar}), 130.98
 (C_{tert}, C_{ar}), 134.07 (C_{quar}, C_{ar}), 134.32 (C_{quar}, C_{ar}), 135.75 (C_{quar}, C_{ar}),
 135.95 (C_{quar}, C_{ar}), 141.92 (C_{quar}, C_{ar}), 142.83 (C_{quar}, C_{ar}), 147.31
 (C_{quar}, C_{ar}), 147.63 (C_{quar}, C=O), 155.49 (C_{quar}, C=O), 162.11 (C_{quar},
 C=O), 166.41 (C_{quar}, C=O), 166.96 (C_{quar}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 1:1) = 0.13

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 931.5 (100.0) [M + Na]⁺, 909.5 (7.5) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

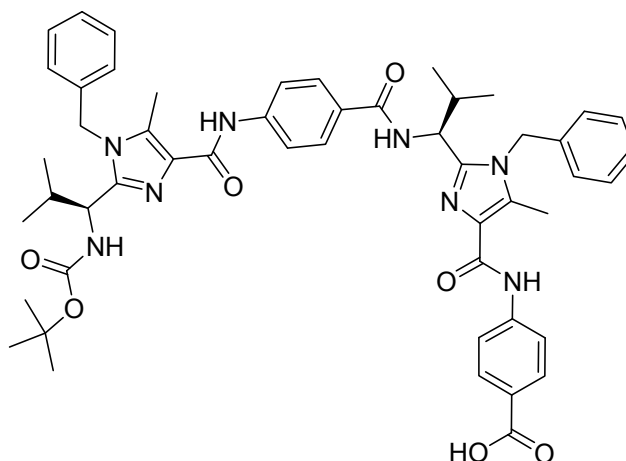
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+4.1	931.4518	931.4477
[M + H] ⁺	+3.5	909.4693	909.4658

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3364 cm ⁻¹ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1716 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1682 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1591 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1517 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10^{-5} mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 263 (5.61), 225 (5.52)$

4.5.1.6 Baustein 139



Summenformel: $\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_7$

Molmasse: 895.06 g/mol

Ansatz:	0.28 mmol	260 mg	106
	2.86 mmol	115 mg	Natriumhydroxid
		4 ml	Methanol
		3 ml	Dioxan

Durchführung:

106 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 1.5 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 2 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 255 mg (99 %)

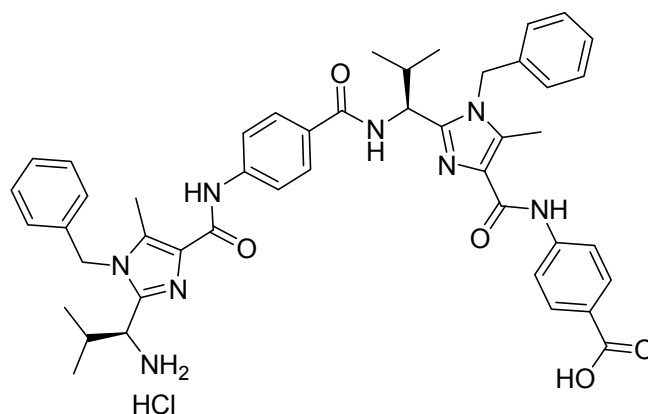
Habitus: weißer Feststoff

Fp: 189.8 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD)

δ = 0.83 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.16 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.22 - 2.33 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.52 (s, 3 H, CH₃), 2.55 (s, 3 H, CH₃), 2.61 - 2.69 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 4.40 (d, 3J = 6.8 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.15 (d, 3J = 10.4 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.34 (d, 2J = 17.3 Hz, 1 H, CH₂), 5.41 (d, 2J = 17.1 Hz, 1 H, CH₂), 5.63 (d, 2J = 16.7 Hz, 1 H, CH₂), 5.72 (d, 2J = 17.1 Hz, 1 H, CH₂), 7.09 - 7.15 (m, 4 H, H_{ar}), 7.26 - 7.42 (m, 6 H, H_{ar}), 7.85 (d, 2J = 8.9 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.04 (d, 2J = 8.9 Hz, 2 H, H_{ar})

4.5.1.7 Baustein 140



Summenformel: C₄₆H₅₁ClN₈O₅

Molmasse: 831.40 g/mol

Ansatz:	0.25 mmol	223 mg	139
		30 ml	Essigsäureethylester
		30 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

139 wird in Essigsäureethylester gelöst. Dann wird bei 0 °C mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird anschließend zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 207 g (100 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 187.4 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD)

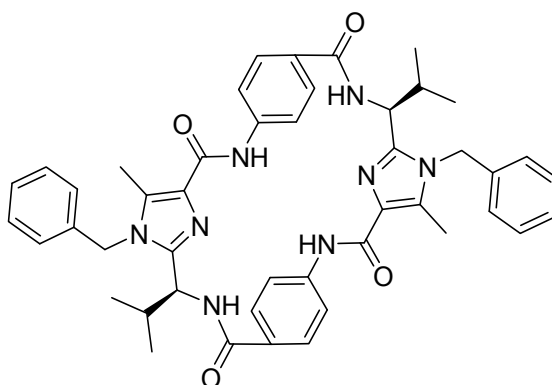
δ = 0.82 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.16 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.24 - 2.31 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.53 (s, 3 H, CH₃), 2.54 (s, 3 H, CH₃), 2.67 - 2.70 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 4.42 (d, 3J = 6.7 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.18 (d, 3J = 10.4 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.37 - 5.39 (m, 2 H, CH₂), 5.65 (d, 2J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 5.74 (d, 2J = 17.2 Hz, 1 H, CH₂), 7.09 - 7.17 (m, 4 H, H_{ar}), 7.30 - 7.39 (m, 6 H, H_{ar}), 7.79 (s, 4 H, H_{ar}), 7.87 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.03 (d, 3J = 8.6 Hz, 2 H, H_{ar})

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 817.4 (3.4) [M - HCl + Na]⁺, 795.4 (100.0) [M - Cl]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M - HCl + Na]^+$	-7.4	817.3903	817.3977
$[M - Cl]^+$	+8.7	795.4079	795.3996

4.5.1.8 Klammer 50Summenformel: C₄₆H₄₈N₈O₄

Molmasse: 776.92 g/mol

Ansatz:	0.09 mmol	71 mg	140
	0.57 mmol	0.1 ml	Hünigbase
	0.13 mmol	50 mg	FDPP
		30 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

140 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und innerhalb von 10 Minuten die Hünigbase zugetropft. Anschließend wird FDPP zugegeben. Die Lösung wird fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 22 mg (33 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 288.9 °C (Zersetzung)

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.58 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.05 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.38 - 2.46 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.62 (s, 3 H, CH₃), 4.95 (t, ³J = 9.8 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.19 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 5.73 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 6.34 - 6.36 (m, 1 H, NH), 7.09 (d, ³J = 7.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.28 - 7.34 (m, 3 H, H_{ar}), 7.72 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.78 (d, ³J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 9.14 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 10.23 (C_{prim}, CH₃), 19.41 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.97 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 32.60 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 46.97 (C_{sek}, CH₂), 51.06 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 118.99 (C_{tert}, C_{ar}), 126.46 (C_{tert}, C_{ar}), 128.14 (C_{tert}, C_{ar}), 128.25 (C_{tert}, C_{ar}), 128.53 (C_{quart}, C_{ar}), 129.15 (C_{tert}, C_{ar}), 134.23 (C_{quart}, C_{ar}), 136.13 (C_{quart}, C_{ar}), 141.99 (C_{quart}, C_{ar}), 147.51 (C_{quart}, C_{ar}), 161.97 (C_{quart}, C=O), 166.68 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE/MeOH 75:25:5) = 0.20

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 799.4 (12.3) [M + Na]⁺, 777.4 (4.1) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	-0.5	799.3686	799.3691
[M + H] ⁺	-1.8	777.3853	777.3871

IR: (ATR)

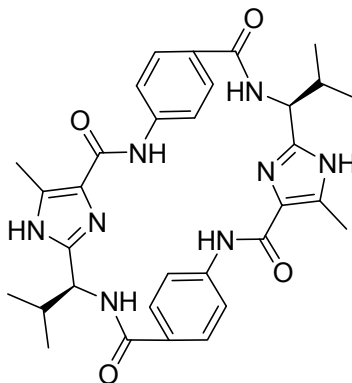
$\tilde{\nu} = 3345 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1682 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (0.01 * 10⁻³ mmol/ml in DCM)

$$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 242 (5.60)$$

Elementaranalyse:

Da Cyclopeptide sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.5.1.9 Klammer 55Summenformel: C₃₂H₃₆N₈O₄

Molmasse: 596.68 g/mol

Ansatz:	43 µmol	22 mg	50
		Spatelspitze	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle
		50 ml	Methanol abs.

Durchführung:

50 wird in absolutem Methanol gelöst. Der Palladiumkatalysator wird zugefügt. Die Lösung wird vier Tage unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert und nochmals mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 10 mg (40 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 311.1 °C (Zersetzung)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)

δ = 0.93 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.11 (d, 3J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.36 - 2.43 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.55 (s, 3 H, CH₃), 7.79 (d, 3J = 6.9 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.86 (d, 3J = 6.9 Hz, 2 H, H_{ar})

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃)

δ = 11.19 (C_{prim}, CH₃), 19.91 (C_{prim}, C(CH₃)₂), 20.19 (C_{prim}, C(CH₃)₂), 33.62 (C_{tert}, C(CH₃)₂), 55.55 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 120.37 (C_{tert}, C_{ar}), 129.66 (C_{tert}, C_{ar}), 130.31 (C_{quart}, C_{ar}), 143.43 (C_{quart}, C_{ar}), 148.02 (C_{quart}, C_{ar}), 164.38 (C_{quart}, C=O), 169.62 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 799.4 (11.1) [M + Na]⁺, 777.4 (2.5) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	-0.5	799.3686	799.3691
[M + H] ⁺	-1.8	777.3853	777.3871

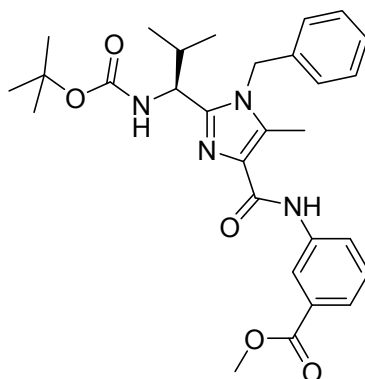
IR:	(KBr)	
	$\tilde{\nu} = 3345 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 3334 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1716 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1591 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

Elementaranalyse:

Da Cyclopeptide sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.5.2 Klammer 56

4.5.2.1 3-((1-Benzyl-2-(1-(1*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carbonyl)-amino)benzoesäuremethylester (97)



Summenformel: C₂₉H₃₆N₄O₅

Molmasse: 520.62 g/mol

Ansatz:	2.50 mmol	1.00 g	95
	7.50 mmol	1.14 g	96
	15.00 mmol	2.6 ml	Hünigbase
	3.75 mmol	1.44 g	FDPP
		75 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

95 wird unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt. Innerhalb von 10 Minuten werden 1.3 ml der Hünigbase zugetropft. Anschließend wird FDPP zugegeben. Nach 20 Minuten erfolgt die Zugabe von **96** und der restlichen Hünigbase. Die Lösung wird 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit 1 M Salzsäure, Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.58 g (45 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)

δ = 0.67 (d, 3J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.35 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.13 - 2.20 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.52 (s, 3 H, CH₃), 3.89 (s, 3 H, O-CH₃), 4.96 (t, 3J = 9.7 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.13 (d, 2J = 16.7 Hz, 1 H, CH₂), 5.26 (d, 2J = 16.8 Hz, 1 H, CH₂), 6.97 (d, 3J = 6.6 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.21 - 7.28 (m, 3 H, H_{ar}), 7.39 (t, 3J = 7.9 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.73 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.08 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.14 (s, 1 H, H_{ar}), 9.13 (s, 1 H, NH)

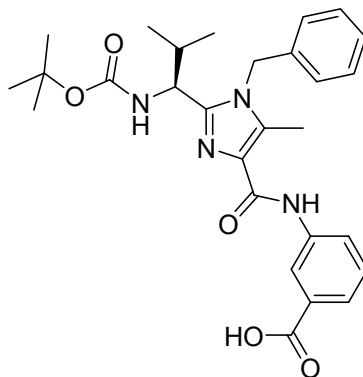
Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 7:3) = 0.22

Detektion: UV-Lampe

Vollständige Charakterisierung: siehe [77]

4.5.2.2 3-(1-Benzyl-2-(1-(1*S*)-*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)-benzoesäure (141)



Summenformel: C₂₈H₃₄N₄O₅

Molmasse: 506.25 g/mol

Ansatz:	1.11 mmol	580 mg	97
	11.14 mmol	446 mg	Natriumhydroxid
		14 ml	Methanol
		10 ml	Dioxan

Durchführung:

97 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 6 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

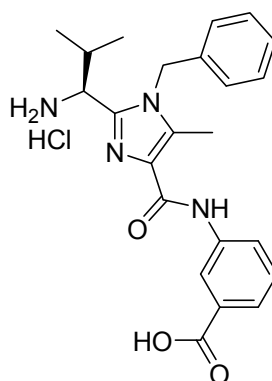
Ausbeute: 508 mg (90 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.47 (d, ³J = 6.0 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, ³J = 5.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.39 (s, 9 H, CH(CH₃)₃), 2.24 - 2.28 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.59 (s, 3 H, CH₃), 4.50 (t, ³J = 10.1 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.16 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 5.53 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 6.89 - 6.93 (m, 1 H, H_{ar}), 7.02 - 7.04 (m, 2 H, H_{ar}), 7.26 - 7.31 (m, 3 H, H_{ar}), 7.39 - 7.44 (m, 1 H, H_{ar}), 7.84 - 7.86 (m, 1 H, H_{ar}), 7.95 (s, 1 H, H_{ar}), 8.59 - 8.62 (m, 1 H, NH), 8.86 (s, 1 H, NH)

Vollständige Charakterisierung: siehe [77]

4.5.2.3 3-(2-(1-(1*S*)-Amino-2-methylpropyl)-1-benzyl-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)benzoesäurehydrochlorid (142)



Summenformel: C₂₃H₂₇ClN₄O₃

Molmasse: 442.94 g/mol

Ansatz:	371 μ mol	188 mg	141
		20 ml	Essigsäureethylester
		20 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

141 wird in Essigsäureethylester gelöst. Dann wird bei 0 °C mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 60 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 162 mg (99 %)

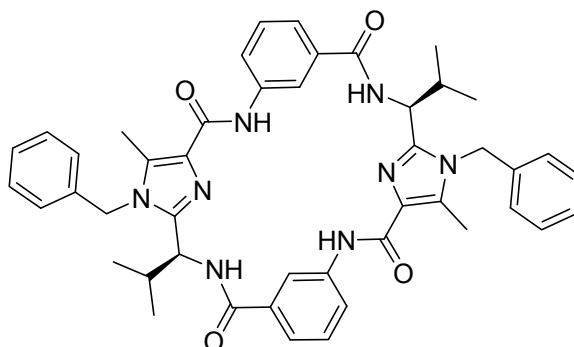
Habitus: brauner Feststoff

¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD)

δ = 0.32 - 0.46 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 2.38 - 2.41 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.81 (s, 3 H, CH₃), 4.59 - 4.63 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.11 - 5.21 (m, 2 H, CH₂-Ph), 7.12 - 7.14 (m, 4 H, H_{ar}), 7.41 - 7.43 (m, 6 H, H_{ar})

Vollständige Charakterisierung: siehe [77]

4.5.2.4 Klammer 98

Summenformel: $C_{46}H_{48}N_8O_4$

Molmasse: 776.38 g/mol

Ansatz:	0.44 mmol	282 mg	142
	1.32 mmol	0.23 ml	Hünigbase
	0.66 mmol	253 mg	FDPP
		15 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

142 wird unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt. Innerhalb von 10 Minuten wird die Hünigbase zugetropft. Anschließend wird FDPP zugegeben. Die Lösung wird neun Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 73 mg (42 %)**Habitus:** weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3)
 δ = 0.82 (d, 3J = 6.8, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (d, 3J = 6.8, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 2.01 - 2.09 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (s, 3 H, CH_3), 5.30 - 5.32 (m, 3 H,
 $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2), 7.04 (d, 3J = 8.1, 2 H, H_{ar}), 7.12 (d, 3J = 8.3,
 1 H, H_{ar}), 7.27 - 7.34 (m, 4 H, H_{ar}), 7.52 (t, 3J = 8.0, 1 H, H_{ar}), 7.79 (d,
 3J = 7.9, 1 H, H_{ar}), 8.71 (d, 3J = 8.9, 1 H, NH), 9.17 (s, 1 H, NH)

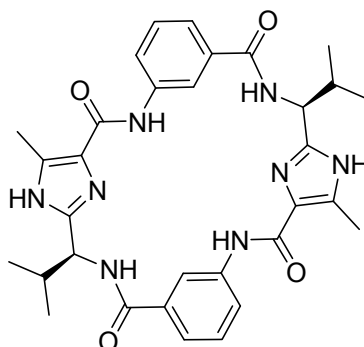
Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , DCM/EE/MeOH 75:25:2) = 0.65

Detektion: UV-Lampe

Vollständige Charakterisierung: siehe [77]

4.5.2.5 Klammer 56



Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_4$

Molmasse: 596.68 g/mol

Ansatz:	94 μmol	73 mg	98
		Spatelspitze	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle
		20 ml	Methanol abs.

Durchführung:

98 wird in absolutem Methanol gelöst. Der Palladiumkatalysator wird zugefügt. Die Lösung wird sieben Tage unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert und nochmals mit Methanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 55 mg (99 %)

Habitus: weißer Feststoff

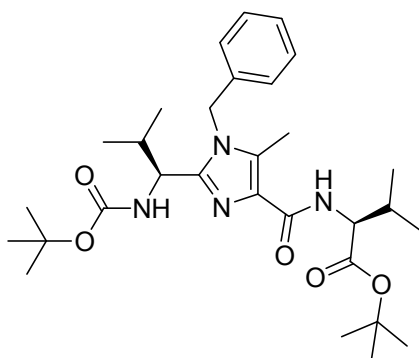
¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD)

δ = 0.82 (d, 3J = 6.8, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, 3J = 6.8, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.01 - 2.09 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.55 (s, 3 H, CH₃), 5.27 - 5.32 (m, 3 H, NH-CH-CH(CH₃)₂, CH₂), 7.02 (s, 1 H, H_{ar}), 7.36 (t, 3J = 8.0, 1 H, H_{ar}), 7.79 (d, 3J = 7.9, 1 H, H_{ar}), 8.79 (d, 3J = 8.9, 1 H, NH), 9.88 (s, 1 H, NH)

Vollständige Charakterisierung: siehe [77]

4.5.3 Klammer 54

4.5.3.1 (1S)-2-(1-Benzyl-2-((1S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)-3-methylbutansäure-*tert*-butylester (100)



Summenformel: C₃₀H₄₆N₄O₅

Molmasse: 542.71 g/mol

Ansatz:	7.74 mmol	3.00 g	95
	11.92 mmol	2.50 g	99
	40.17 mmol	7.0 ml	Hünigbase
	10.41 mmol	4.00 g	FDPP
		130 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

95 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst. Innerhalb von 10 Minuten werden 3.5 ml der Hünigbase zugetropft. FDPP wird portionsweise zugegeben, anschließend **99** und die restliche Hünigbase. Die Lösung wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 4.03 g (96 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 57.0 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.70 (d, ³J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.95 (d, ³J = 6.5 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.99 - 1.02 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.37 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.49 (s, 9 H, C_{Ester}(CH₃)₃), 2.15 - 2.18 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.23 - 2.27 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.48 (s, 3 H, CH₃), 4.48 - 4.51 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.99 - 5.01 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.13 (d, ²J = 16.8 Hz, 1 H, CH₂), 5.23 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 6.97 - 6.99 (m, 2 H, H_{ar}), 7.25 - 7.31 (m, 3 H, H_{ar}), 7.64 - 7.66 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 9.88 (C_{prim}, CH₃), 17.88 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.31 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.07 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.69 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.11 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 28.27 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 31.77 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 32.64 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 46.54 (C_{sek}, CH₂), 51.84 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 56.75 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 79.55 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 81.65 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 126.09 (C_{tert}, C_{ar}), 127.73 (C_{tert}, C_{ar}), 128.85 (C_{quart}, C_{ar}), 129.94 (C_{tert}, C_{ar}), 132.46 (C_{quart}, C_{ar}), 135.89 (C_{quart}, C_{ar}), 147.06 (C_{quart}, C_{ar}), 155.39 (C_{quart}, C=O), 163.81 (C_{quart}, C=O), 171.51 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 3:1) = 0.21

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 565.3 (100.0) [M + Na]⁺, 543.4 (54.2) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M + Na]^+$	+2.6	565.3386	565.3360
$[M + H]^+$	+2.4	543.3565	543.3541

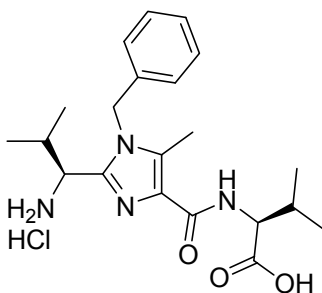
IR: (ATR)

$\tilde{\nu} = 3404 \text{ cm}^{-1}$ (w)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1732 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1694 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1661 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: ($5 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in DCM)

$$\lambda_{\max}[\text{nm}](\log \varepsilon) = 240 (4.16)$$

4.5.3.2 2-(2S)-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-1-benzyl-5-methyl-1H-imidazol-4-carboxamido)-3-methylbutansäurehydrochlorid (143)

Summenformel: C₂₁H₃₁N₄O₃Cl

Molmasse: 422.95 g/mol

Ansatz:	6.49 mmol	3.52 g	100
		50 ml	Essigsäureethylester
		120 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

100 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 2.74 g (100 %)

Habitus: weißes Feststoff

Fp: 174.0 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)

δ = 0.55 (d, 3J = 6.2 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.89 - 0.94 (m, 9 H, CH(CH₃)₂), 2.19 - 2.23 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.38 - 2.42 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃), 4.48 - 4.51 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.71 - 4.72 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.99 - 5.01 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.20 (d, 2J = 17.0 Hz, 1 H, CH₂), 5.54 (d, 2J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 7.07 (d, 3J = 7.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.16 - 7.27 (m, 3 H, H_{ar}), 7.94 (d, 3J = 7.8 Hz, 1 H, NH)

^{13}C -NMR: (125 MHz, CD_3OD)

$\delta = 10.17$ (C_{prim} , CH_3), 18.18 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.66 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.90 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.40 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 30.94 (C_{tert} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 31.93 (C_{tert} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 48.39 (C_{sek} , CH_2), 52.41 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 57.52 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 125.44 (C_{quart} , C_{ar}), 126.67 (C_{tert} , C_{ar}), 128.37 (C_{quart} , C_{ar}), 128.69 (C_{quart} , C_{ar}), 129.18 (C_{quart} , C_{ar}), 129.41 (C_{tert} , C_{ar}), 142.35 (C_{quart} , C=O), 175.00 (C_{quart} , C=O)

MS: (ESI^+)

m/z (%) = 409.2 (43.5) [$\text{M} - \text{HCl} + \text{Na}]^+$, 387.2 (33.3) [$\text{M} - \text{Cl}^- + \text{H}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[$\text{M} - \text{HCl} + \text{Na}]^+$	-2.2	409.2188	409.2210
[$\text{M} - \text{Cl}^- + \text{H}]^+$	-2.2	387.2369	387.2391

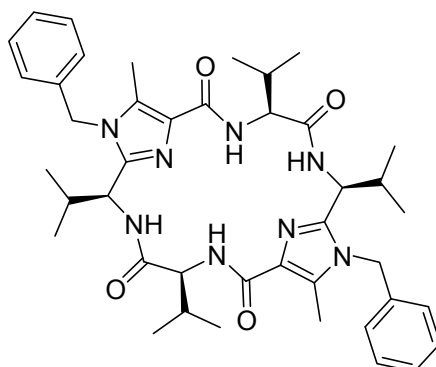
IR: (ATR)

$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	$\text{C}_{\text{aryl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (s)	$\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
$\tilde{\nu} = 1723 \text{ cm}^{-1}$ (s)	$\text{C=O-Valenzschwingung}$
$\tilde{\nu} = 1659 \text{ cm}^{-1}$ (s)	$\text{C=O-Valenzschwingung}$

UV/VIS: ($0.05 \cdot 10^{-5} \text{ mmol/ml}$ in MeOH)

$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 235 (3.83)$

4.5.3.3 Klammer 101



Summenformel: $C_{42}H_{56}N_8O_4$

Molmasse: 736.95 g/mol

Ansatz:	2.98 mmol	1.26 g	143
	14.92 mmol	2.6 ml	Hünigbase
	4.84 mmol	1.86 g	FDPP
		92 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

143 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst. Innerhalb von 10 Minuten wird die Hünigbase zugetropft. Dann wird FDPP in 20 ml Acetonitril zugegeben. Die Lösung wird zehn Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.37 g (34 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 148.0 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.63 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.04 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.08 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.19 - 2.23 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.21 - 2.29 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 2.45 (s, 3 H, CH₃), 4.49 - 4.52 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.80 (t, ³J = 8.7 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.10 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 5.21 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 6.74 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, NH), 6.97 (d, ³J = 7.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.02 (d, ³J = 9.7 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.28 - 7.35 (m, 3 H, NH, H_{ar})

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 10.02 (C_{prim}, CH₃), 18.41 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.32 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.41 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.72 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 29.86 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 30.76 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 47.14 (C_{sek}, CH₂), 50.44 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 59.28 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 126.36 (C_{tert}, C_{ar}), 128.26 (C_{tert}, C_{ar}), 129.25 (C_{tert}, C_{ar}), 133.44 (C_{quart}, C_{ar}), 135.49 (C_{quart}, C_{ar}), 147.99 (C_{quart}, C_{ar}), 163.17 (C_{quart}, C=O), 171.25 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE/MeOH 75:25:3) = 0.47

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 759.4 (100.0) [M + Na]⁺, 737.5 (18.5) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.8	759.4355	759.4317
[M + H] ⁺	+3.7	737.4534	737.4497

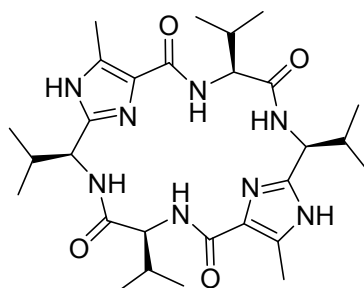
IR:	(ATR)	
	$\tilde{\nu} = 3312 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1659 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (0.04 * 10⁻³ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 246 (4.59)$

Elementaranalyse:

Da Cyclopeptide sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Klammer frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.5.3.4 Klammer 54



Summenformel: C₂₈H₄₄N₈O₄

Molmasse: 556.70 g/mol

Ansatz:	328 µmol	242 mg	101
		Spatelspitze	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle
		20 ml	Methanol abs.
		2 ml	Methylenchlorid

Durchführung:

101 wird in Methylenchlorid gelöst und dann absolutes Methanol zugefügt. Der Palladiumkatalysator wird zugefügt. Die Lösung wird sechs Tage unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert und nochmals mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 131 mg (72 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 341.0 °C (Zersetzung)

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)

δ = 0.96 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.10 - 1.14 (m, 9 H, CH(CH₃)₂), 2.16 - 2.23 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.41 - 2.46 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.48 (s, 3 H, CH₃), 4.28 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.94 - 4.96 (m, 3 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 2 NH-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₃OD)

δ = 10.84 (C_{prim}, CH₃), 19.25 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.46 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.98 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 20.08 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 32.35 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 34.27 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 54.88 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 61.33 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 130.74 (C_{quart}, C_{ar}), 133.54 (C_{quart}, C_{ar}), 146.93 (C_{quart}, C_{ar}), 165.96 (C_{quart}, C=O), 173.61 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 579.4 (35.9) [M + Na]⁺, 557.4 (100.0) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+1.2	579.3390	579.3378
[M + H] ⁺	-1.4	557.3564	557.3378

IR:	(ATR)	
	$\tilde{\nu} = 3375 \text{ cm}^{-1}$ (w)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1644 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung

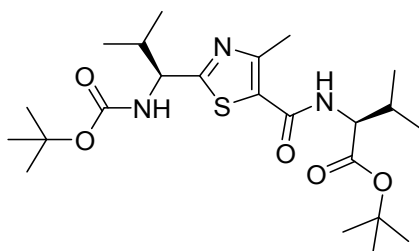
UV/VIS: (0.05 * 10⁻³ mmol/ml in MeOH)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 239 (4.32)$

Elementaranalyse:

Da Cyclopeptide sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Klammer frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

4.5.4 Klammer 51

4.5.4.1 (2S)-2-(2-((1S)-1-*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-3-methylbenzoesäure-*tert*-butylester (118)



Summenformel: C₂₃H₃₉N₃O₅S

Molmasse: 469.26 g/mol

Ansatz:	0.64 mmol	200 mg	78
	1.00 mmol	203 mg	99
	3.21 mmol	0.56 ml	Hünigsäure
	0.85 mmol	325 mg	FDPP
		11 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

78 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst. Innerhalb von 10 Minuten werden 0.28 ml der Hünigbase zugetropft. Dann wird nach zehn Minuten FDPP zugegeben, nach weiteren 30 Minuten **99** und die restliche Hünigbase. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und zweimal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 157 mg (52 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 183.8 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)

δ = 0.90 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.92 - 0.99 (m, 9 H, CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.22 - 2.26 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.30 - 2.35 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.67 (s, 3 H, CH₃), 4.57 - 4.59 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.78 - 4.81 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.17 - 5.20 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.30 - 6.32 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 5:1) = 0.22

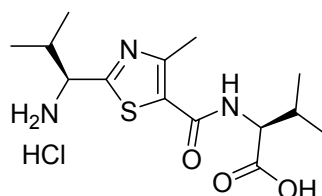
Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 961.5 (20.2) [2 M + Na]⁺, 492.3 (100.0) [M + Na]⁺, 470.3 (59.6) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.6	492.2539	492.2503
[M + H] ⁺	+4.6	470.2729	470.2683

4.5.4.2 (2S)-2-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-3-methylbutansäurehydrochlorid (144)Summenformel: C₁₄H₂₃N₃O₃S

Molmasse: 313.42 g/mol

Ansatz:	0.33 mmol	157 mg	118
		25 ml	Essigsäureethylester
		35 ml	HCl in Essigsäureethylester
			(gesättigt)

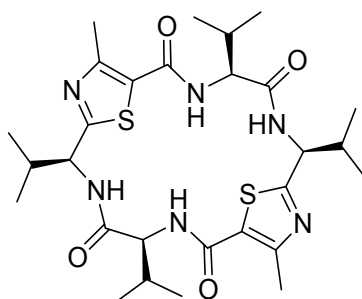
Durchführung:

118 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 116 mg (100 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 175.2 °C

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO-d_6)
 $\delta = 1.00 - 1.06$ (m, 9 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.12 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 $2.25 - 2.42$ (m, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.66 (s, 3 H, CH_3), 4.45 (d, $^3J = 6.0$ Hz,
 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.57 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$),
 7.28 (s, 3 H, $^+\text{NH}_3$)

4.5.4.3 Klammer 51



Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$

Molmasse: 590.80 g/mol

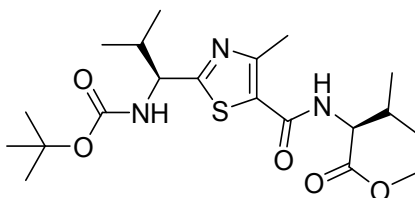
Ansatz:	0.33 mmol	103 mg	144
	2.29 mmol	0.4 ml	Hünigbase
	0.73 mmol	280 mg	FDPP
		15 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

144 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und die Hünigbase zugetropft. Dann wird FDPP zugegeben. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäure-ethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: n. b.

4.5.4.4 (2S)-2-(2-((1S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-3-methylbutansäuremethylester (120)



Summenformel: C₂₀H₃₃N₃O₅S

Molmasse: 427.56 g/mol

Ansatz:	0.96 mmol	300 mg	78
	1.43 mmol	240 mg	119
	7.20 mmol	1.3 ml	Hünigbase
	1.43 mmol	550 mg	FDPP
		16 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

78 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst. Innerhalb von 10 Minuten werden 0.7 ml der Hünigbase zugetropft. Dann wird nach zehn Minuten FDPP zugegeben, nach 30 Minuten **119** und 0.6 ml Hünigbase. Die Lösung wird elf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit Wasser und einmal Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 313 mg (77 %)

Habitus: gelbes Öl

Fp: 218.1 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.91 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.95 - 1.00 (m, 9 H, CH(CH₃)₂), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.20 - 2.28 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.32 - 2.35 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.68 (s, 3 H, CH₃), 3.77 (s, 3 H, O-CH₃), 4.68 - 4.71 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.80 - 4.83 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.16 - 5.18 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.23 - 6.25 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 17.42 (C_{prim}, CH₃), 17.59 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.03 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.17 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.50 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.50 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 31.66 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 33.42 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 52.53 (C_{prim}, O-CH₃), 57.67 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 58.20 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.36 (C_{quar}, C(CH₃)₃), 125.41 (C_{quar}, C_{ar}), 155.58 (C_{quar}, C_{ar}), 155.72 (C_{quar}, C_{ar}), 161.85 (C_{quar}, C=O), 172.50 (C_{quar}, C=O), 172.81 (C_{quar}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE 75:25) = 0.42

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 450.2 (100.0) [M + Na]⁺, 428.2 (8.8) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+1.4	450.2047	450.2033
[M + H] ⁺	+1.6	428.2230	428.2214

IR: (ATR)

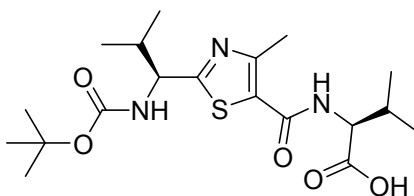
$\tilde{\nu} = 3345 \text{ cm}^{-1} \text{ (m)}$	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1} \text{ (m)}$	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1741 \text{ cm}^{-1} \text{ (s)}$	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1682 \text{ cm}^{-1} \text{ (s)}$	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1622 \text{ cm}^{-1} \text{ (s)}$	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: ($5 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in DCM)

$$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 263 (3.85)$$

Elementaranalyse (Nr. 0809-006):

ber. (%)	C 56.18	H 7.78	N 9.83	S 7.50
	O 18.71			
gef. (%)	C 55.71	H 7.61	N 9.22	S 6.80

4.5.4.5 (2S)-2-(2-((1S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-3-methylbutansäure (122)
Summenformel: C₁₉H₃₁N₃O₅S

Molmasse: 413.53 g/mol

Ansatz:	0.28 mmol	120 mg	120
	5.60 mmol	224 mg	Natriumhydroxid
		9 ml	Methanol
		8 ml	Dioxan

Durchführung:

120 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 3.0 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 105 mg (100 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 156.7 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.92 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.04 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.30 - 2.36 (m, 2 H, CH(CH₃)₂), 2.67 (s, 3 H, CH₃), 4.69 - 4.74 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.80 - 4.83 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.32 - 5.33 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.28 - 6.30 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 17.45 (C_{prim}, CH₃), 17.56 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 17.92 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.22 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.34 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.39 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 28.49 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 31.39 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 33.46 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 57.60 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 58.17 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.50 (C_{quar}, C(CH₃)₃), 125.57 (C_{quar}, C_{ar}), 155.48 (C_{quar}, C_{ar}), 155.72 (C_{quar}, C_{ar}), 161.98 (C_{quar}, C=O), 173.13 (C_{quar}, C=O), 174.89 (C_{quar}, C=O)

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 849.4 (20.9) [2 M + Na]⁺, 436.2 (100.0) [M + Na]⁺, 414.2 (12.5) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

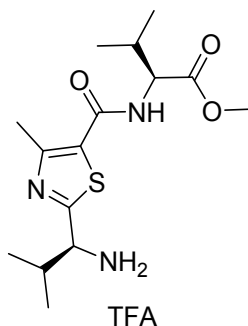
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.2	436.1909	436.1877
[M + H] ⁺	+3.0	414.2087	414.2057

IR: (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3306 cm ⁻¹ (w)	O-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1703 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1644 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1515 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (5 * 10⁻⁵ mmol/ml in MeOH)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 262 (3.78)

4.5.4.6 (2S)-2-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-4-methylthiazol-5-carboxamido)-3-methylbutansäuremethylestertrifluoracetat (121)



Summenformel: C₁₇H₂₆F₃N₃O₅S

Molmasse: 441.47 g/mol

Ansatz:	0.28 mmol	120 mg	120
	2.81 mmol	0.5 ml	Trifluoressigsäure
		120 ml	Methylenchlorid

Durchführung:

120 wird in Methylenchlorid gelöst. Trifluoressigsäure wird zugetropft. Die Lösung rührt 16 Stunden. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mehrmals in Essigsäureethylester aufgenommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 123 mg (100 %)

Habitus: oranges Öl

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)

δ = 1.01 - 1.03 (m, 9 H, CH(CH₃)₂), 1.12 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.21 - 2.27 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.32 - 2.38 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.65 (s, 3 H, CH₃), 3.76 (s, 3 H, O-CH₃), 4.44 (d, ³J = 6.5 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.55 (d, ³J = 6.5 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

¹³C-NMR: (125 MHz, CD₃OD)

δ = 17.23 (C_{prim}, CH₃), 18.65 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.73 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.15 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.74 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 31.75 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 34.09 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 52.77 (C_{prim}, O-CH₃), 58.74 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 60.45 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 128.71 (C_{quart}, C_{ar}), 156.19 (C_{quart}, C_{ar}), 161.85 (C_{quart}, C_{ar}), 164.16 (C_{quart}, C=O), 165.36 (C_{quart}, C=O), 173.54 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 350.4 (7.3) [M - TFA + Na]⁺, 328.2 (18.2) [M - TFA + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

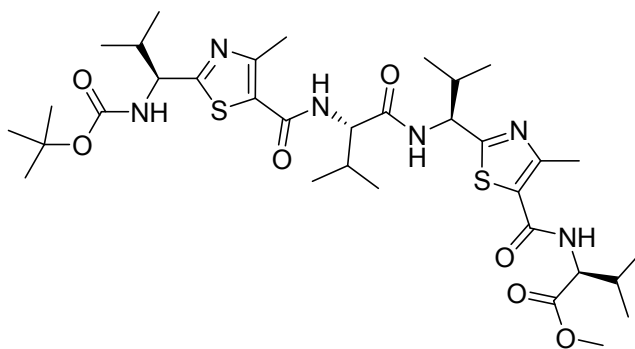
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M - \text{TFA} + \text{H}]^+$	+2.3	328.1718	328.1695

IR: (KBr)

$\tilde{\nu} = 3340 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1732 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1634 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1531 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: ($2 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in MeOH)

$$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 264 (4.06)$$

4.5.4.7 Baustein 123Summenformel: C₃₄H₅₄N₆O₇S₂

Molmasse: 722.96 g/mol

Ansatz:	0.28 mmol	105 mg	122
	0.28 mmol	123 mg	121
	1.68 mmol	0.6 ml	Hünigbase
	0.42 mmol	162 mg	FDPP
		9 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

122 und **121** werden unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt. Innerhalb von 10 Minuten wird die Hünigbase zugetropft. Dann wird nach zehn Minuten FDPP zugegeben. Die Lösung wird zehn Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 29 mg (15 %)

Habitus: gelbes Öl

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)

δ = 0.86 - 1.08 (m, 24 H, CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.21 - 2.36 (m, 4 H, CH(CH₃)₂), 2.63 - 2.66 (m, 6 H, CH₃), 3.76 - 3.78 (m, 3 H, O-CH₃), 4.49 - 4.60 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.65 - 4.72 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.79 - 4.82 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.09 - 5.15 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.18 - 5.24 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.26 - 6.38 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.48 - 6.68 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.86 - 7.03 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 7:3) = 0.16

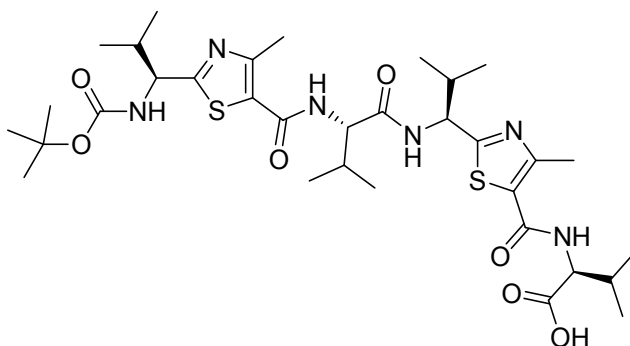
Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 745.3 (100.0) [M + Na]⁺, 723.4 (16.3) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M + Na]^+$	+6.2	745.3450	745.3388
$[M + H]^+$	+5.8	723.3626	723.3568

4.5.4.8 Baustein 145Summenformel: C₃₃H₅₂N₆O₇S₂

Molmasse: 708.93 g/mol

Ansatz:	40 μ mol	29 mg	123
	1.25 mmol	50 mg	Natriumhydroxid
		1.4 ml	Methanol
		1.0 ml	Dioxan

Durchführung:

123 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 0.6 ml 1 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 14 mg (50 %)

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3)

δ = 0.88 - 1.02 (m, 24 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.24 - 2.39 (m, 4 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.61 - 2.70 (m, 6 H, CH_3), 4.61 - 4.67 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.68 - 4.72 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.75 - 4.87 (m, 2 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.10 - 5.20 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.44 - 5.51 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.28 - 6.40 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.53 - 6.58 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$)

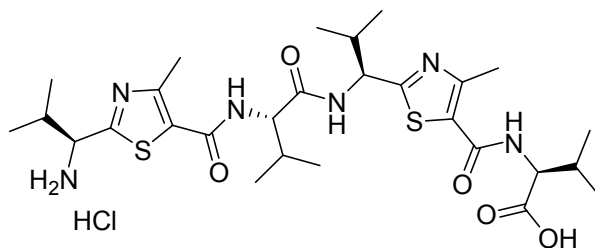
MS: (ESI^+)

m/z (%) = 731.3 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+0.3	731.3234	731.3231

4.5.4.9 Baustein 146



Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}$

Molmasse: 645.28 g/mol

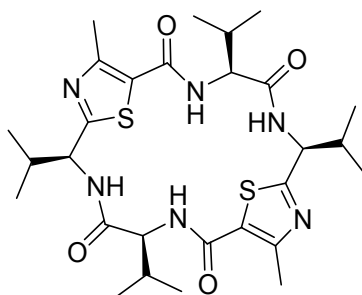
Ansatz:	20 µmol	14 mg	145
		20 ml	Essigsäureethylester
		20 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

145 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: n. b.

Habitus: weißer Feststoff

4.5.4.10 Klammer 51

Summenformel: C₂₈H₄₂N₆O₄S₂

Molmasse: 590.80 g/mol

Ansatz:	20 µmol	13 mg	146
	60 µmol	0.01 ml	Hünigbase
	30 µmol	12 mg	FDPP
		5 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

146 wird unter Argon in Acetonitril vorgelegt. Innerhalb von zehn Minuten wird die Hünigbase zugetropft. Nach zehn Minuten wird FDPP zugegeben. Die Lösung wird neun Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: n. b.

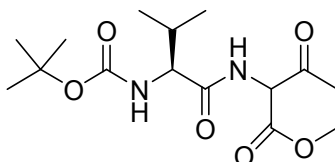
MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 613.3 (5.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+5.9	613.2660	613.2601

4.5.5 Klammer 46

4.5.5.1 2-(2-(2*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-3-methylbutyrylamino)-3-oxobutansäuremethylester (107)



Summenformel: C₁₅H₂₆N₂O₆

Molmasse: 330.38 g/mol

Ansatz:	27.7 mmol	6.01 g	73
	29.9 mmol	5.01 g	63
	55.3 mmol	6.10 ml	<i>N</i> -Methylmorpholin
	27.7 mmol	3.60 ml	<i>iso</i> -Butyloxychlorformiat
		150 ml	Tetrahydrofuran abs.

Durchführung:

73 wird unter Argon in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Ein Äquivalent *N*-Methylmorpholin wird zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf -25 °C abgekühlt. Innerhalb von 20 Minuten wird *iso*-Butyloxychlorformiat zugetropft. Danach wird zwei Stunden bei -25 °C gerührt. Dann wird **63** zugegeben und das zweite Äquivalent *N*-Methylmorpholin innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Die Lösung wird zwei Stunden bei -25 °C gerührt und über Nacht langsam aufgetaut. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 7.85 g (86 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.91 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.17 - 2.23 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.38 (s, 3 H, CH₃), 3.81 (s, 3 H, O-CH₃), 4.06 - 4.10 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.00 - 5.04 (m, 1 H, CH), 5.22 - 5.24 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.06 (d, ³J = 6.0 Hz, 1 H, NH)

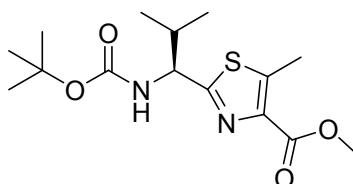
Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 1:1) = 0.48

Detektion: UV-Lampe

Vollständige Charakterisierung: siehe [92]

4.5.5.2 2-((1S)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäuremethylester) (108)



Summenformel: C₁₅H₂₄N₂O₄S

Molmasse: 328.43 g/mol

Ansatz:	23.7 mmol	7.17 g	107
	32.6 mmol	13.17 g	Lawesson's Reagenz
		200 ml	Tetrahydrofuran abs.

Durchführung:

107 wird in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Lawesson's Reagenz wird zugefügt und die Lösung 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, mit Wasser, 1 M Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.04 g (31 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.87 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.36 - 2.44 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.72 (s, 3 H, CH₃), 3.90 (s, 3 H, O-CH₃), 4.77 - 4.80 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.21 (d, ³J = 7.6 Hz, 1 H, NH)

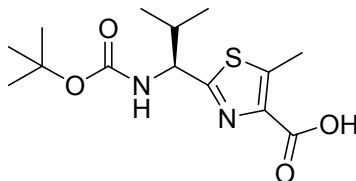
Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, EE:PE = 3:1) = 0.26

Detektion: UV-Lampe

Vollständige Charakterisierung: siehe [92]

4.5.5.3 2-((1S)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäure (109)



Summenformel: C₁₄H₂₂N₂O₄S

Molmasse: 314.40 g/mol

Ansatz:	7.60 mmol	2.50 g	108
	76.10 mmol	3.04 g	Natriumhydroxid
		113 ml	Methanol
		76 ml	Dioxan

Durchführung:

108 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 40 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

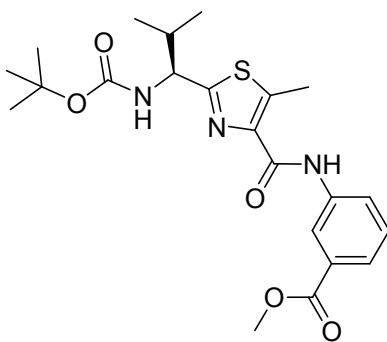
Ausbeute: 2.63 g (100 %)

Habitus: hell-gelber Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3)
 δ = 0.91 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.30 - 2.38 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.76 (s, 3 H, CH_3), 4.74 - 4.79 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.15 - 5.27 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$)

Vollständige Charakterisierung: siehe [92]

4.5.5.4 3-((2-((1S)-1-*tert*-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carbonyl)-amino)-benzoesäuremethylester (115)



Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

Molmasse: 447.55 g/mol

Ansatz:	3.18 mmol	1.00 g	109
	3.82 mmol	0.57 g	96
	19.08 mmol	3.3 ml	Hünigbase
	4.77 mmol	1.83 g	FDPP
		50 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

109 wird unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt. Innerhalb von zehn Minuten wird die Hünigbase zugetropft. Dann werden nach zehn Minuten FDPP und **96** zugegeben. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 763 mg (54 %)

Habitus: hell-gelber Feststoff

Fp: 131.1 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.96 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.33 - 2.36 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.84 (s, 3 H, CH₃), 3.93 (s, 3 H, O-CH₃), 4.79 - 4.82 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.11 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.44 (t, 3J = 7.9 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.80 (d, 3J = 7.8 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.07 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.17 (s, 1 H, H_{ar}), 9.37 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 12.85 (C_{prim}, CH₃), 17.49 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.35 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.35 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 33.15 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 52.22 (C_{prim}, O-CH₃), 57.84 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.29 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 120.67 (C_{tert}, C_{ar}), 124.22 (C_{tert}, C_{ar}), 125.31 (C_{tert}, C_{ar}), 129.33 (C_{tert}, C_{ar}), 131.08 (C_{quart}, C_{ar}), 138.31 (C_{quart}, C_{ar}), 142.05 (C_{quart}, C_{ar}), 142.40 (C_{quart}, C_{ar}), 155.59 (C_{quart}, C_{ar}), 160.79 (C_{quart}, C=O), 166.95 (C_{quart}, C=O), 167.80 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:
 R_f (SiO₂, PE/EE 4:1) = 0.25

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 470.2 (100.0) [M + Na]⁺
HR-MS: (ESI⁺)

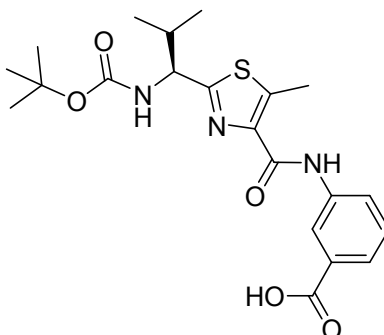
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+5.1	470.1771	470.1720

IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3375 cm ⁻¹ (m)	NH-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 3334 cm ⁻¹ (m)	NH-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{aryl} -H -Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1731 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1677 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1511 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in DCM)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 245 (4.61), 595 (2.48)
Elementaranalyse:

ber. (%)	C 59.04	H 6.53	N 9.39	O 17.87
gef. (%)	C 58.67	H 6.51	N 9.77	

4.5.5.5 3-(2-((1S)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carboxamido)benzoesäure (147)Summenformel: C₂₁H₂₇N₃O₅S

Molmasse: 433.52 g/mol

Ansatz:	1.48 mmol	660 mg	115
	15.01 mmol	375 mg	Natriumhydroxid
		30 ml	Methanol
		20 ml	Dioxan

Durchführung:

115 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 10 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und vier Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid zweimal ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 601 mg (94 %)**Habitus:** weißer Feststoff

Fp: 178.6 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.96 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, ³J = 6.76 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.48 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.31 - 2.34 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.85 (s, 3 H, CH₃), 4.80 - 4.85 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.12 - 5.16 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.46 - 7.45 (m, 1 H, CH_{ar}), 7.83 (d, ²J = 7.4 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.16 (d, ²J = 7.8 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.19 (s, 1 H, H_{ar}), 9.39 (s, 1 H, NH), 9.86 (s, 1H, OH)

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 456.2 (100.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.8	456.1602	456.1564

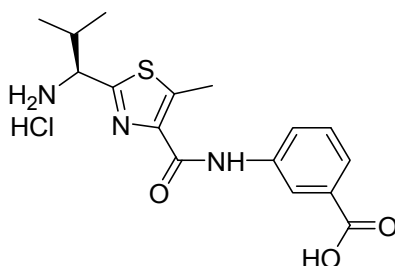
IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3347 cm ⁻¹ (w)	O-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{aryl} -H -Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1682 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1514 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in DCM)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 239 (4.62), 613 (2.59)

Elementaranalyse (0609-018):

ber. (%)	C 58.18	H 6.28	N 9.69	O 7.40
gef. (%)	C 58.38	H 6.20	N 9.51	

4.5.5.6 3-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carbox-amido)benzoesäurehydrochlorid (148)Summenformel: $C_{16}H_{20}ClN_3O_3S$

Molmasse: 369.87 g/mol

Ansatz:	2.76 mmol	1.20 g	147
		20 ml	Essigsäureethylester
		20 ml	HCl in Essigsäureethylester
			(gesättigt)

Durchführung:

147 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 863 mg (85 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** > 300 °C

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆)
 δ = 0.96 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.29 - 2.35 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.82 (s, 3 H, CH₃), 4.71 (d, 3J = 5.0 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.49 (t, 3J = 7.9 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.69 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.17 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.51 (s, 1 H, H_{ar}), 8.89 - 8.99 (bs, 3 H, NH₃), 10.50 (s, 1 H, NH), 12.81 - 13.15 (bs, 1 H, OH)

¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO-d₆)
 δ = 12.29 (C_{prim}, CH₃), 17.63 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 17.95 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 31.74 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 56.45 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 120.61 (C_{tert}, C_{ar}), 124.21 (C_{tert}, C_{ar}), 124.66 (C_{tert}, C_{ar}), 128.98 (C_{tert}, C_{ar}), 1301.35 (C_{quart}, C_{ar}), 138.75 (C_{quart}, C_{ar}), 141.26 (C_{quart}, C_{ar}), 143.04 (C_{quart}, C_{ar}), 159.79 (C_{quart}, C_{ar}), 160.18 (C_{quart}, C=O), 167.17 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 356.1 (100.0) [M - HCl + Na]⁺

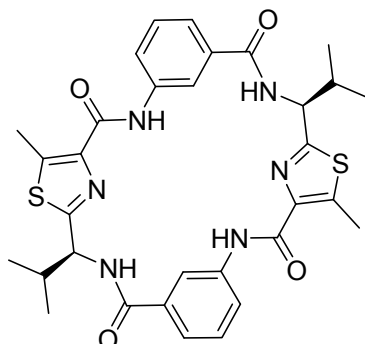
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M - HCl + Na] ⁺	+3.3	356.1072	356.1039

IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3221 cm ⁻¹ (w)	⁺ NH ₃ -Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1706 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1641 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1593 cm ⁻¹ (m)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in MeOH)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 279 (4.57)

4.5.5.7 Klammer 46Summenformel: $C_{32}H_{34}N_6O_4S_2$

Molmasse: 630.78 g/mol

Ansatz:	2.34 mmol	863 mg	148
	14.12 mmol	2.25 ml	Hünigbase
	4.93 mmol	1.26 g	Mukaiyama-Reagenz
		60 ml	Chloroform

Durchführung:

148 wird unter Argon in Chloroform vorgelegt. Dann werden die Hünigbase und das Mukaiyama-Reagenz zugegeben. Die Lösung wird sieben Tage unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird die Reaktionslösung mit 1 M Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 94 mg (12 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 376.5 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 1.01 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.11 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.26 - 2.33 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.88 (s, 3 H, CH₃), 5.35 - 5.38 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.09 (d, 3J = 8.3 Hz, 1 H, NH), 7.22 (s, 1 H, H_{ar}), 7.54 (t, 3J = 8.0 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.86 (d, 3J = 7.8 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.68 (d, 3J = 8.9 Hz, 1 H, H_{ar}), 9.29 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 12.96 (C_{prim}, CH₃), 18.98 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.05 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 34.89 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 55.89 (C_{tert}, CH-(CH₃)₂), 115.15 (C_{tert}, C_{ar}), 123.34 (C_{tert}, C_{ar}), 124.82 (C_{tert}, C_{ar}), 130.44 (C_{tert}, C_{ar}), 133.92 (C_{quart}, C_{ar}), 137.78 (C_{quart}, C_{ar}), 142.04 (C_{quart}, C_{ar}), 142.57 (C_{quart}, C_{ar}), 160.12 (C_{quart}, C_{ar}), 164.37 (C_{quart}, C=O), 165.40 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 1:1) = 0.36

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 653.2 (100.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+1.2	653.1987	653.1975

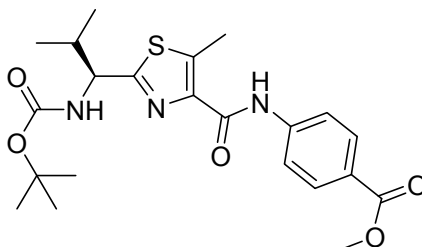
IR: (ATR-Methode)

$\tilde{\nu}$ = 3350 cm ⁻¹ (w)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1651 cm ⁻¹ (m)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1515 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in DCM)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 298 (4.62)

4.5.6 Klammer 47

4.5.6.1 4-(2-((1*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carboxamido)benzoesäuremethylester (114)



Summenformel: C₂₂H₂₉N₃O₅S

Molmasse: 447.55 g/mol

Ansatz:	3.18 mmol	1.00 g	109
	3.31 mmol	0.50 g	102
	19.10 mmol	2.5 ml	Hünigbase
	4.69 mmol	1.20 g	Mukaiyama-Reagenz
		100 ml	Chloroform

Durchführung:

109 wird unter Argon in absolutem Chloroform gelöst und innerhalb von zehn Minuten mit der Hünigbase versetzt. Anschließend wird das Mukaiyama-Reagenz zugegeben und die Lösung unter Rückfluss erhitzt, bis sich alles gelöst hat. Dann wird **102** zugefügt. Die Lösung wird zwei Tage unter Rückfluss gerührt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wird mit 1 M Salzsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.71 g (50 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 140.1 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.30 - 2.34 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.84 (s, 3 H, CH₃), 4.78 - 4.81 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.11 (d, ³J = 8.4 Hz, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.76 (d, ³J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.04 (d, ³J = 7.8 Hz, 1 H, H_{ar}), 9.44 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 12.86 (C_{prim}, CH₃), 17.49 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.32 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 28.50 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 33.11 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 52.01 (C_{prim}, O-CH₃), 57.88 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.30 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 118.72 (C_{tert}, C_{ar}), 125.46 (C_{quart}, C_{ar}), 130.80 (C_{tert}, C_{ar}), 141.82 (C_{quart}, C_{ar}), 142.25 (C_{quart}, C_{ar}), 155.38 (C_{quart}, C_{ar}), 160.56 (C_{quart}, C=O), 166.64 (C_{quart}, C=O), 167.83 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 4:1) = 0.24

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 470.2 (100.0) [M + Na]⁺

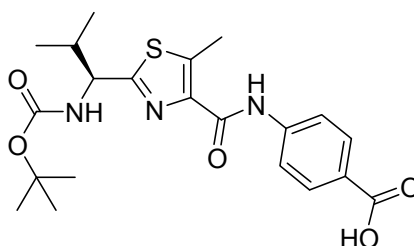
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+2.7	470.1747	470.1720

IR:	(ATR)	
	$\tilde{\nu} = 3331 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1712 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1679 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1512 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS:	(10 ⁻⁵ mmol/ml in DCM)
	$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 249 (4.62), 610 (2.69)$

4.5.6.2 4-(2-((1*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carboxamido)benzoesäure (149)



Summenformel: C₂₁H₂₇N₃O₅S

Molmasse: 433.52 g/mol

Ansatz:	0.22 mmol	100 mg	114
	2.24 mmol	90 mg	Natriumhydroxid
		4.50 ml	Methanol
		3.0 ml	Dioxan

Durchführung:

114 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 1.5 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 91 mg (94 %)

Habitus: rosa Feststoff

Fp: 137.8 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
δ = 0.93 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.24 - 2.30 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.80 (s, 3 H, CH₃), 4.73 - 4.75 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.31 - 5.38 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.74 (d, ³J = 8.4 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.03 (d, ³J = 7.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 9.52 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
δ = 12.75 (C_{prim}, CH₃), 17.59 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.26 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 28.24 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 33.17 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 58.07 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.39 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 118.88 (C_{tert}, C_{ar}), 125.69 (C_{quart}, C_{ar}), 131.06 (C_{tert}, C_{ar}), 142.09 (C_{quart}, C_{ar}), 142.49 (C_{quart}, C_{ar}), 155.88 (C_{quart}, C_{ar}), 160.30 (C_{quart}, C=O), 167.97 (C_{quart}, C=O), 168.47 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)
m/z (%) = 456.2 (100.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M + Na]^+$	+2.5	456.1589	456.1564

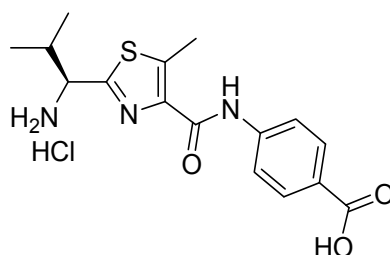
IR: (ATR)

$\tilde{\nu} = 3337 \text{ cm}^{-1}$ (w)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1682 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1518 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in DCM) $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 248 (4.62), 687 (2.69)$ **Elementaranalyse (Nr. 0609-018):**

ber. (%)	C 58.18	H 6.28	N 9.69	O 18.45
gef. (%)	C 57.94	H 6.27	N 9.51	

4.5.6.3 (1S)-1-(3-(3-(Methoxycarbonyl)phenylcarbamoyl)-5-methylthiazol-2-yl)-2-methylpropan-1-ammoniumchlorid (150)

Summenformel: C₁₆H₂₀ClN₃O₃S

Molmasse: 369.09 g/mol

Ansatz:	0.21 mmol	91 mg	149
		10 ml	Essigsäureethylester
		10 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

149 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 89 mg (96 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: > 400 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.96 (d, ³J = 7.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, ³J = 7.3 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.22 - 2.26 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.81 (s, 3 H, CH₃), 4.50 - 4.53 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.64 - 4.69 (m, 1 H, ⁺NH₃), 7.94 (d, ²J = 8.5 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.00 (d, ²J = 8.6 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.95 (s, 1 H, OH), 10.60 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 12.82 (C_{prim}, CH₃), 18.38 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.51 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 33.72 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 58.61 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 120.32 (C_{tert}, C_{ar}), 127.39 (C_{quart}, C_{ar}), 131.89 (C_{tert}, C_{ar}), 143.31 (C_{quart}, C_{ar}), 143.70 (C_{quart}, C_{ar}), 145.86 (C_{quart}, C_{ar}), 161.14 (C_{quart}, C_{ar}), 161.87 (C_{quart}, C=O), 169.41 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 356.1 (100.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

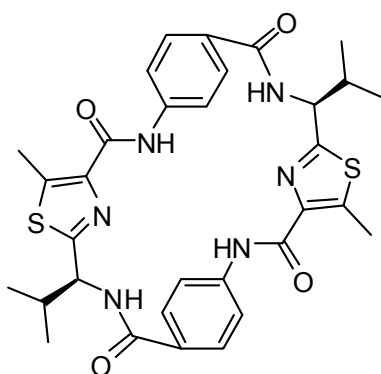
	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.4	356.1073	356.1039

IR: (ATR)

$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1743 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1654 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 276 (4.24)$

4.5.6.4 Klammer 47



Summenformel: C₃₂H₃₄N₆O₄S₂

Molmasse: 630.78 g/mol

Ansatz:	0.33 mmol	122 mg	150
	2.00 mmol	0.35 ml	Hünigbase
	0.50 mmol	190 mg	FDPP
		8.00 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

150 wird unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt. Innerhalb von zehn Minuten wird die Hünigbase zugetropft. Dann wird nach zehn Minuten FDPP zugegeben. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

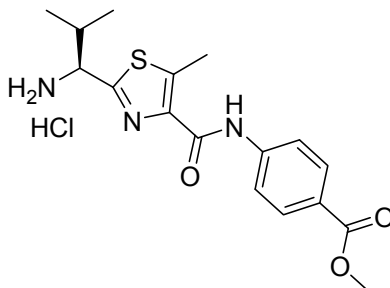
Ausbeute: n. b.

MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 653.2 (3.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	-2.9	653.1946	653.1975

4.5.6.5 5-2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl-5-methylthiazolcarbonsäure-methylesterhydrochlorid (151)



Summenformel: C₁₇H₂₂ClN₃O₃S

Molmasse: 383.89 g/mol

Ansatz:	1.56 mmol	0.70 mg	114
		15 ml	Essigsäureethylester
		15 ml	HCl in Essigsäureethylester
			(gesättigt)

Durchführung:

114 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0.60 g (100 %)

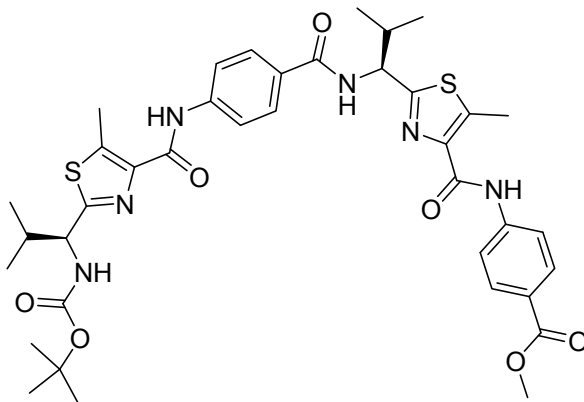
Habitus: rosa Feststoff

Fp: 120.5 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃)

δ = 1.07 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.14 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.38 - 2.48 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.88 (s, 3 H, CH₃), 4.67 - 4.68 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.88 (d, ²J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.04 (d, ²J = 8.8 Hz, 2 H, H_{ar})

4.5.6.6 Baustein 152



Summenformel: C₃₈H₄₆N₆O₇S₂

Molmasse: 762.94 g/mol

Ansatz:	0.82 mmol	0.35 g	149
	0.82 mmol	0.36 g	151
	0.99 mmol	1.0 ml	Hünigbase
	4.93 mmol	0.36 g	FDPP
		50 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

149 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst. Innerhalb von zehn Minuten werden 0.5 ml Hünigbase zugetropft. FDPP und **151** werden zugegeben. Dann wird die restliche Hünigbase zugefügt. Die Lösung wird zehn Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 150 mg (24 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 188.9 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.97 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.07 - 1.10 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.29 - 2.34 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.45 - 2.51 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.84 (s, 6 H, CH₃), 3.91 (s, 3 H, O-CH₃), 4.78 - 4.81 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.09 - 5.10 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.30 - 5.35 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.62 (d, 2J = 8.7 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.75 (d, 2J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.80 - 7.85 (m, 4 H, H_{ar}), 8.04 (d, 2J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 9.42 (s, 1 H, NH), 9.45 (s, 1 H, NH)

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 13.07 (C_{prim} , CH_3), 17.71 (C_{prim} , CH_3), 18.31 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.54 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.74 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.82 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.52 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.65 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.32 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 33.42 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 52.15 (C_{prim} , $\text{O}-\text{CH}_3$), 56.75 (C_{tert} , $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 58.54 (C_{tert} , $\text{NH}-\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 80.54 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 118.96 (C_{tert} , C_{ar}), 119.45 (C_{tert} , C_{ar}), 125.62 (C_{quart} , C_{ar}), 128.30 (C_{tert} , C_{ar}), 129.15 (C_{quart} , C_{ar}), 131.03 (C_{tert} , C_{ar}), 141.60 (C_{quart} , C_{ar}), 142.25 (C_{quart} , C_{ar}), 142.29 (C_{quart} , C_{ar}), 142.33 (C_{quart} , C_{ar}), 142.49 (C_{quart} , C_{ar}), 142.76 (C_{quart} , C_{ar}), 155.57 (C_{quart} , C_{ar}), 160.65 (C_{quart} , C_{ar}), 160.80 (C_{quart} , C_{ar}), 166.66 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 166.76 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 166.83 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 168.14 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , PE/EE 1:1) = 0.36

Detektion: UV-Lampe

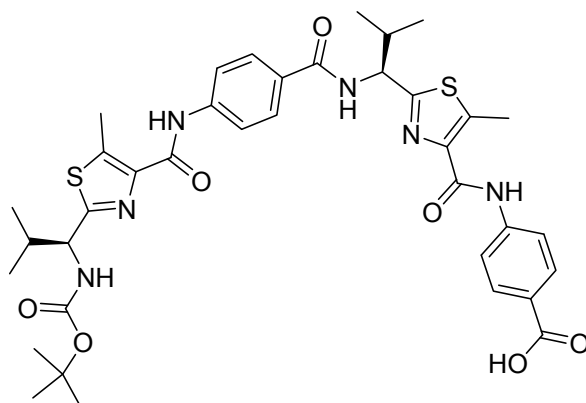
MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 785.3 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	-3.6	785.2798	785.2762

IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3320 cm^{-1} (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm^{-1} (w)	C_{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm^{-1} (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1682 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1588 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung

4.5.6.7 Baustein 153Summenformel: C₃₇H₄₄N₆O₇S₂

Molmasse: 748.91 g/mol

Ansatz:	0.16 mmol	120 mg	152
	1.60 mmol	64 mg	Natriumhydroxid
		1.9 ml	Methanol
		1.4 ml	Dioxan

Durchführung:

152 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 0.85 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 112 mg (100 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 162.5 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
 δ = 0.97 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.02 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.08 - 1.10 (m, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.31 - 2.33 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.45 - 2.51 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.84 (s, 3 H, CH₃), 2.85 (s, 3 H, CH₃), 4.80 - 4.81 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.09 - 5.12 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.30 - 5.36 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.62 (d, ²J = 8.6 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.75 (d, ²J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.80 - 7.85 (m, 4 H, H_{ar}), 8.04 (d, ²J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 9.43 - 9.46 (m, 2 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)
 δ = 13.05 (C_{prim}, CH₃), 13.09 (C_{prim}, CH₃), 18.28 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.28 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.54 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.76 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.53 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 33.34 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 33.42 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 56.82 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 58.15 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.62 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 118.96 (C_{tert}, C_{ar}), 119.47 (C_{tert}, C_{ar}), 124.62 (C_{quart}, C_{ar}), 128.27 (C_{tert}, C_{ar}), 128.31 (C_{quart}, C_{ar}), 129.14 (C_{quart}, C_{ar}), 131.68 (C_{tert}, C_{ar}), 141.63 (C_{quart}, C_{ar}), 142.25 (C_{quart}, C_{ar}), 142.52 (C_{quart}, C_{ar}), 142.85 (C_{quart}, C_{ar}), 142.92 (C_{quart}, C_{ar}), 160.63 (C_{quart}, C_{ar}), 160.82 (C_{quart}, C_{ar}), 166.69 (C_{quart}, C=O), 166.89 (C_{quart}, C=O), 169.72 (C_{quart}, C=O)

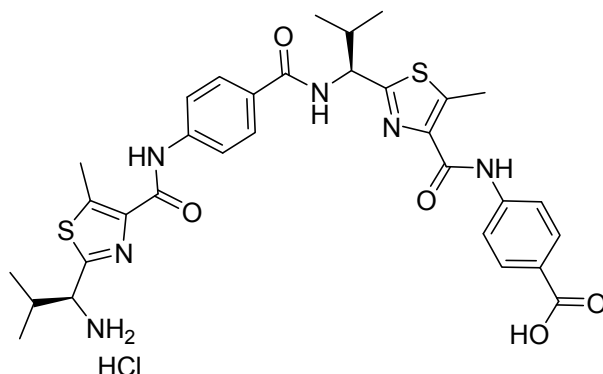
MS: (ESI⁺)
 m/z (%) = 771.3 (100.0) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+7.7	771.2682	771.2605

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in DCM)
 λ_{\max} [nm](log ϵ) = 317 (5.30)

4.5.6.8 Baustein 154

Summenformel: $C_{32}H_{37}ClN_6O_5S_2$

Molmasse: 685.26 g/mol

Ansatz:	120 μ mol	90 mg	153
		20 ml	Essigsäureethylester
		20 ml	HCl in Essigsäureethylester
			(gesättigt)

Durchführung:

153 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 82 mg (99 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 226.1 °C

¹H-NMR: (300 MHz, CD₃OD)

δ = 0.95 - 1.16 (m, 12 H, CH(CH₃)₂), 2.25 - 2.51 (m, 2 H, CH(CH₃)₂),
 2.81 (s, 3 H, CH₃), 2.82 (s, 3 H, CH₃), 4.66 - 4.68 (m, 1 H,
 NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.17 - 5.20 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 7.83 - 7.92
 (m, 6 H, H_{ar}), 8.03 (d, ²J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar})

¹³C-NMR: (75 MHz, CD₃OD)

δ = 12.97 (C_{prim}, CH₃), 13.05 (C_{prim}, CH₃), 18.47 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.54
 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.67 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 20.40 (C_{prim}, CH(CH₃)₂),
 33.89 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 34.28 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 58.82 (C_{tert},
 NH-CH-CH(CH₃)₂), 59.51 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 120.57 (C_{tert}, C_{ar}),
 120.62 (C_{tert}, C_{ar}), 127.35 (C_{quart}, C_{ar}), 129.88 (C_{tert}, C_{ar}), 130.96 (C_{quart},
 C_{ar}), 132.01 (C_{quart}, C_{ar}), 142.88 (C_{tert}, C_{ar}), 143.34 (C_{quart}, C_{ar}), 144.03
 (C_{quart}, C_{ar}), 144.28 (C_{quart}, C_{ar}), 146.01 (C_{quart}, C_{ar}), 142.92 (C_{quart}, C_{ar}),
 161.98 (C_{quart}, C_{ar}), 162.73 (C_{quart}, C_{ar}), 162.73 (C_{quart}, C=O), 168.94
 (C_{quart}, C=O), 169.60 (C_{quart}, C=O), 169.84 (C_{quart}, C=O)

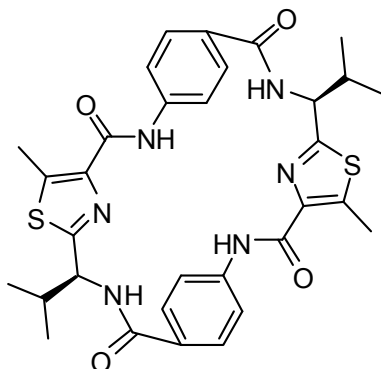
MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 671.2 (100.0) [M - HCl + Na]⁺, 649.2 (81.1) [M - Cl]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M - HCl + Na] ⁺	+6.5	671.2146	671.2081
[M - Cl] ⁺	+6.1	649.2322	649.2261

4.5.6.9 Klammer 47

Summenformel: $C_{32}H_{34}N_6O_4S_2$

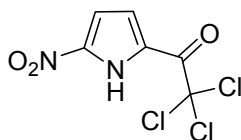
Molmasse: 630.78 g/mol

Ansatz:	118 μ mol	90 mg	154
	708 μ mol	0.15 ml	Hünigbase
	177 μ mol	68 mg	FDPP
		10 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

154 wird unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt. Innerhalb von zehn Minuten wird die Hünigbase zugetropft. Dann wird nach zehn Minuten FDPP zugegeben. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: n. b.

4.5.7 Klammer 49**4.5.7.1 2,2,2-Trichlor-1-(5-nitro-1*H*-pyrrol-2-yl)-ethanon (111)**Summenformel: C₆H₃Cl₃N₂O₃

Molmasse: 255.92 g/mol

Ansatz:	19.8 mmol	4.20 g	110
		1.72 ml	Salpetersäure (69 %)
		24 ml	Essigsäureanhydrid

Durchführung:

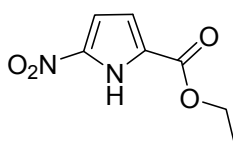
110 wird in Essigsäureanhydrid gelöst und auf -40 °C abgekühlt. Dann wird Salpetersäure zugetropft (20 Minuten). Die Lösung wird erst eine Stunde bei -40 °C gerührt, anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird wieder auf -40 °C abgekühlt und 0.83 ml eines Eis-Wasser-Gemisches zugetropft. Es fällt ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und danach in Essigsäureethylester gelöst wird. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2.16 g (43 %)**Habitus:** gelb-weißer Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
δ = 7.83 (dd, ³J = 2.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.93 (dd, ³J = 3.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, H_{ar}), 9.88 - 9.91 (m, 1 H, NH)

Chromatographisches Verhalten: R_f (SiO₂, EE/PE = 3:1) = 0.31

Detektion: UV-Lampe

Vollständige Charakterisierung: siehe [93]**4.5.7.2 5-Nitro-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (112)**Summenformel: C₇H₈N₂O₄

Molmasse: 184.15 g/mol

Ansatz:	8.44 mmol	2.16 g	111
		3.00 ml	Natriumethanolat
		15 ml	Ethanol

Durchführung:

111 wird in Ethanol gelöst. Dann wird Natriumethanolat zugetropft (20 Minuten). Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden destilliertes Wasser und Methylenchlorid zugegeben. Anschließend wird mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.27 g (82 %)**Habitus:** gelb-weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CD_3OD)

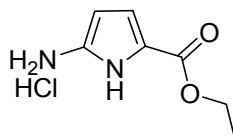
δ = 1.30 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H, CH_3), 4.27 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1 H, H_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CD_3OD)

δ = 14.01 (C_{prim} , CH_3), 61.14 (C_{sek} , CH_2), 110.05 (C_{tert} , C_{ar}), 122.67 (C_{tert} , C_{ar}), 123.09 (C_{quart} , C_{ar}), 137.34 (C_{quart} , C_{ar}), 160.39 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$)

Vollständige Charakterisierung: siehe [93]

4.5.7.3 5-Amino-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylesterhydrochlorid (113)



Summenformel: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$

Molmasse: 190.63 g/mol

Ansatz:	9.82 mmol	1.95 g	112
		300 ml	Methanol
		20 ml	Salzsäure (37 %).
	Spatelspitze		Palladiumhydroxid auf Aktivkohle

Durchführung:

112 wird in Methanol gelöst. Salzsäure und der Palladiumkatalysator werden zugefügt und die Lösung vier Tage bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt kann ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

Ausbeute: 1.91 g (99 %)

Habitus: brauner Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆)

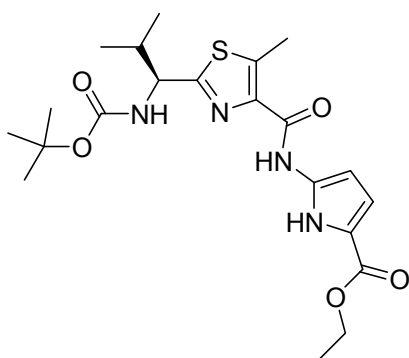
δ = 1.27 (t, 3J = 7.10 Hz, 3 H, CH₃), 4.24 (q, 3J = 7.11 Hz, 2 H, CH₂),
6.75 - 6.76 (m, 1 H, H_{ar}), 7.10 - 7.11 (m, 1 H, H_{ar}), 10.14 (bs, 3 H, NH₃⁺),
12.21 (bs, 1 H, NH)

IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3199 cm ⁻¹ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1689 cm ⁻¹ (s)	C=O-Valenzschwingung

Vollständige Charakterisierung: siehe [93]

4.5.7.4 5-(2-(1-(1*S*)-(tert-Butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carboxamido)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester (116)



Summenformel: C₂₁H₃₀N₄O₅S

Molmasse: 450.55 g/mol

Ansatz:	1.59 mmol	500 mg	109
	2.39 mmol	455 mg	113
	4.77 mmol	0.86 ml	Hünigbase
	2.39 mmol	932 mg	FDPP
		45 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

109 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und die Hünigbase zugefügt. Die Lösung wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden **113** und FDPP zugegeben. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen und mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 375 mg (52 %)

Habitus: brauner Feststoff

Fp: 124.7 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)
δ = 0.95 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.00 (d, ³J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.35 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 1.47 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.28 - 2.33 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.83 (s, 3 H, CH₃), 4.32 (q, ³J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂-CH₃), 4.77 - 4.80 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.09 - 5.12 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.88 - 6.09 (m, 1 H, H_{ar}), 7.59 (dd, ³J = 2.9 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, H_{ar}), 9.06 - 9.11 (m, 2 H, 2 NH)

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 12.70 (C_{prim} , CH_3), 14.41 (C_{prim} , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 17.51 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 19.30 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.34 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.21 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 57.80 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 60.43 (C_{sek} , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 80.24 (C_{quart} ,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 106.27 (C_{tert} , C_{pyr}), 113.76 (C_{tert} , C_{pyr}), 120.68 (C_{quart} , C_{ar}),
 123.92 (C_{quart} , C_{ar}), 140.78 (C_{quart} , C_{ar}), 142.20 (C_{quart} , C=O), 155.40
 (C_{quart} , C=O), 159.89 (C_{quart} , C_{ar}), 160.93 (C_{quart} , C_{ar}), 167.37 (C_{quart} ,
 C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , PE/EE 3:2) = 0.51

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 473.2 (100.0) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 373.1 (51.4) $[\text{M} - \text{Boc} + \text{Na}]^+$,

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+2.6	473.1855	473.1829

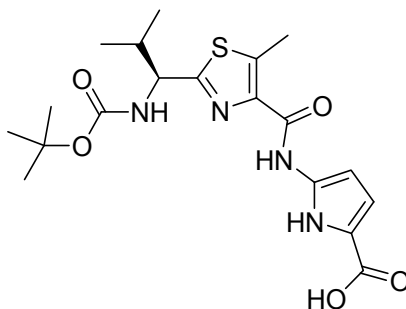
IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3290 cm^{-1} (m)	NH-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm^{-1} (w)	C_{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm^{-1} (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1793 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1504 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10^{-5} mmol/ml in DCM)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon)$ = 291 (4.30), 140 (4.35)

Elementaranalyse (Nr. 0809-009):

ber. (%)	C 55.98	H 6.71	N 12.44	S 7.12
	O 17.90			
gef. (%)	C 54.73	H 6.54	N 11.96	S 6.60

4.5.7.5 5-(2-(1-(1S)-(tert-Butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carboxamido)-1H-pyrrol-2-carbonsäure (155)Summenformel: C₁₉H₂₆N₄O₅S

Molmasse: 422.50 g/mol

Ansatz:	0.82 mmol	370 mg	116
	8.20 mmol	328 mg	Natriumhydroxid
		10 ml	Methanol
		7 ml	Dioxan

Durchführung:

116 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 10 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 224 mg (65 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 185.7 °C

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CD_3OD)
 δ = 0.95 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.24 - 2.33 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.79 (s, 3 H, CH_3), 4.67 (t, 3J = 6.8 Hz, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.97 (d, 3J = 1.9 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.44 (d, 3J = 1.8 Hz, 1 H, H_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CD_3OD)
 δ = 12.87 (C_{prim} , CH_3), 18.65 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.07 (C_{prim} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.91 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.49 (C_{tert} , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 60.15 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 80.94 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 108.52 (C_{tert} , C_{ar}), 116.07 (C_{tert} , C_{ar}), 122.00 (C_{quart} , C_{ar}), 125.92 (C_{quart} , C_{ar}), 142.20 (C_{quart} , C_{ar}), 143.66 (C_{quart} , C_{ar}), 158.29 (C_{quart} , C=O), 162.15 (C_{quart} , C=O), 164.31 (C_{quart} , C_{ar}), 170.10 (C_{quart} , C=O)

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 445.2 (41.1) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 359.1 (36.7) $[\text{M} - \text{Boc} + \text{Na}]^+$

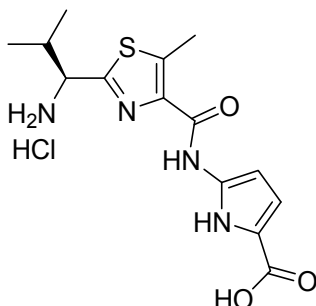
HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{Na}]^+$	+3.7	445.1553	445.1516

IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3279 cm^{-1} (s)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm^{-1} (w)	C_{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm^{-1} (w)	C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ = 1688 cm^{-1} (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS: (10^{-5} mmol/ml in MeOH)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon)$ = 291 (4.30), 140 (4.35)

4.5.7.6 5-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-5-methylthiazol-4-carbox-amido)-1H-pyrrol-2-carbonsäurehydrochlorid (156)Summenformel: C₁₄H₁₉ClN₄O₃S

Molmasse: 354.84 g/mol

Ansatz:	0.85 mmol	360 mg	155
		20 ml	Essigsäureethylester
		40 ml	HCl in Essigsäureethylester
			(gesättigt)

Durchführung:

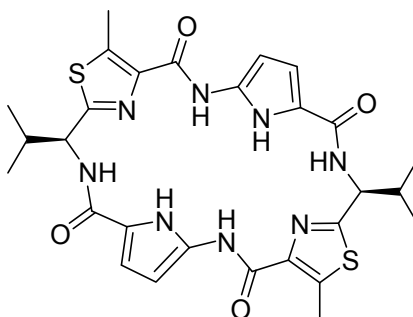
155 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird 15 Minuten lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 302 mg (100 %)**Habitus:** weißer Feststoff**Fp:** 209.6 °C

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CD_3OD)
 δ = 1.05 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.35 - 2.41 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.86 (s, 3 H, CH_3), 4.65 (t, 3J = 5.9 Hz, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.93 - 6.95 (m, 1 H, H_{ar}), 7.47 - 7.48 (m, 1 H, H_{ar}), 9.91 (s, 1 H, NH)

IR: (ATR)
 $\tilde{\nu}$ = 3437 cm^{-1} (s) O-H-Valenzschwingung
 $\tilde{\nu}$ < 3000 cm^{-1} (s) C_{alkyl} -H-Valenzschwingung
 $\tilde{\nu}$ = 1685 cm^{-1} (s) C=O-Valenzschwingung
 $\tilde{\nu}$ = 1521 cm^{-1} (m) C=N-Valenzschwingung

4.5.7.7 Klammer 49



Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$

Molmasse: 608.73 g/mol

Ansatz:	0.27 mmol	95 mg	155
	1.59 mmol	0.3 ml	Hünigbase
	0.40 mmol	153 mg	FDPP
		9 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

155 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und innerhalb von zehn Minuten die Hünigbase zugetropft. FDPP wird in 5 ml Acetonitril suspendiert und innerhalb von zehn Minuten zugegeben. Die Lösung wird sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (31 %)

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.97 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.09 (d, 3J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.19 - 2.25 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.83 (s, 3 H, CH₃), 5.29 (d, 3J = 4.2 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.92 (d, 3J = 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.58 (bs, 1 H, NH), 7.64 (d, 3J = 1.5 Hz, 1H, H_{ar})

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 11.96 (C_{prim}, CH₃), 16.76 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 18.85 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 35.40 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 56.34 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 101.69 (C_{tert}, C_{ar}), 112.87 (C_{tert}, C_{ar}), 123.63 (C_{quart}, C_{ar}), 128.77 (C_{quart}, C_{ar}), 140.45 (C_{quart}, C_{ar}), 141.95 (C_{quart}, C_{ar}), 159.52 (C_{quart}, C_{ar}), 161.36 (C_{quart}, C=O), 164.62 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 1:3) = 0.34

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 631.2 (5.0) [M + Na]⁺, 609.2 (2.0) [M + H]⁺

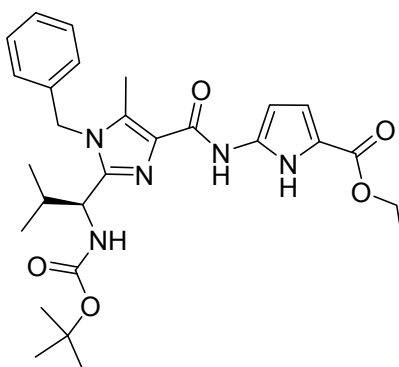
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M + Na]^+$	+0.6	631.1886	631.1880

UV/VIS: (10^{-5} mmol/ml in DCM) $\lambda_{\max}[\text{nm}](\log \epsilon) = 287 (4.91), 242 (4.98)$

4.5.8 Klammer 93

4.5.8.1 5-((1*S*)-1-Benzyl-2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)-1*H*-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (117)



Summenformel: C₂₈H₃₇N₅O₅

Molmasse: 523.61 g/mol

Ansatz:	1.29 mmol	500 mg	95
	1.94 mmol	369 mg	113
	3.87 mmol	0.70 ml	Hünigbase
	1.94 mmol	725 mg	FDPP
		37 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

95 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und die Hünigbase zugefügt. Die Lösung wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend werden **113** und FDPP zugegeben. Die Lösung rührt zehn Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 450 mg (67 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 205.3 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.70 (d, 3J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.35 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 1.38 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.14 - 2.21 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.54 (s, 3 H, CH₃), 4.32 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂-CH₃), 4.50 (t, 3J = 9.1 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 4.99 (d, 3J = 9.7 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.15 (d, 2J = 16.8 Hz, 1 H, CH₂), 5.72 (d, 2J = 16.8 Hz, 1 H, CH₂), 6.88 (s, 1 H, H_{ar}), 6.98 - 7.00 (m, 2 H, H_{ar}), 7.25 - 7.32 (m, 3 H, H_{ar}), 7.60 (s, 1 H, H_{ar}), 8.88 (s, 1 H, NH), 8.93 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 10.07 (C_{prim}, CH₃), 14.61 (C_{prim}, CH₂-CH₃), 18.48 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 19.97 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.46 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 32.80 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 46.81 (C_{sek}, CH₂-Ar), 52.16 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 60.53 (C_{prim}, CH₂-CH₃), 79.85 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 106.38 (C_{tert}, C_{Pyr}), 113.72 (C_{tert}, C_{Pyr}), 120.64 (C_{quart}, C_{ar}), 124.60 (C_{quart}, C_{ar}), 126.20 (C_{tert}, C_{ar}), 128.00 (C_{tert}, C_{ar}), 129.09 (C_{tert}, C_{ar}), 130.07 (C_{quart}, C_{ar}), 133.04 (C_{quart}, C_{ar}), 135.96 (C_{quart}, C_{ar}), 147.41 (C_{quart}, C_{ar}), 155.53 (C_{quart}, C=O), 161.14 (C_{quart}, C_{ar}), 161.43 (C_{quart}, C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, PE/EE 1:1) = 0.36

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 546.3 (100.0) [M + Na]⁺, 524.3 (42.9) [M + Na]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[M + Na]^+$	+7.0	546.2757	546.2687
$[M + H]^+$	+6.6	524.2933	524.2867

IR: (ATR)

$\tilde{\nu} = 3412 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 3328 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1715 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
$\tilde{\nu} = 1677 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

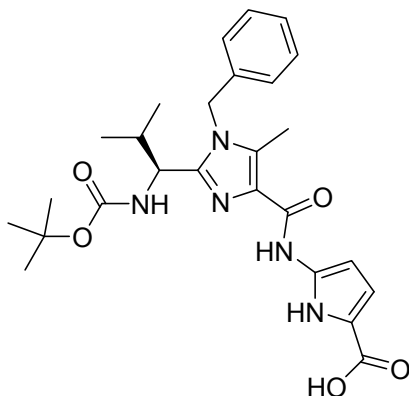
UV/VIS: ($5.66 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in DCM)

$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 276 (4.15), 240 (4.17)$

Elementaranalyse (Nr. 0809-045):

ber. (%)	C 64.23	H 7.12	N 13.37	O 14.28
gef. (%)	C 64.04	H 7.11	N 13.45	

4.5.8.2 5-(1-Benzyl-2-((1S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-methylpropyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-4-carboxyamido)1*H*-pyrrol-2-carbonsäure (156)



Summenformel: C₂₆H₃₃N₅O₅

Molmasse: 495.57 g/mol

Ansatz:	0.61 mmol	320 mg	117
	6.11 mmol	160 mg	Natriumhydroxid
		10 ml	Methanol
		7 ml	Dioxan

Durchführung:

117 wird in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Es werden 4 ml 2 M Natronlauge zugetropft. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und fünf Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ein Eis/Wasser/Methylenchlorid-Gemisch gegeben und mit 1 M Salzsäure bis pH = 1 angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 302 mg (99 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 213.8 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.57 (d, ³J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, ³J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.33 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.06 - 2.11 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.48 (s, 3 H, CH₃), 4.40 - 4.45 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.13 (d, ²J = 16.7 Hz, 1 H, CH₂), 5.27 (d, ²J = 16.9 Hz, 1 H, CH₂), 5.48 - 5.52 (m, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 6.85 (s, 1 H, H_{pyr}), 6.96 (d, ³J = 6.9 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.21 - 7.29 (m, 3 H, H_{ar}), 7.50 (d, ³J = 1.5 Hz, 1 H, H_{pyr}), 10.04 - 10.05 (bs, 1 H, NH)

¹³C-NMR: (125 MHz, CDCl₃)

δ = 10.37 (C_{prim}, CH₃), 18.95 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 20.17 (C_{prim}, CH(CH₃)₂), 28.71 (C_{prim}, C(CH₃)₃), 32.95 (C_{tert}, CH(CH₃)₂), 47.19 (C_{sek}, CH₂), 52.55 (C_{tert}, NH-CH-CH(CH₃)₂), 80.32 (C_{quart}, C(CH₃)₃), 107.40 (C_{tert}, C_{pyr}), 114.97 (C_{tert}, C_{pyr}), 120.67 (C_{quart}, C_{ar}), 124.35 (C_{quart}, C_{ar}), 126.57 (C_{tert}, C_{ar}), 128.39 (C_{tert}, C_{ar}), 129.43 (C_{tert}, C_{ar}), 133.88 (C_{quart}, C_{ar}), 136.12 (C_{quart}, C_{ar}), 136.14 (C_{quart}, C_{ar}), 148.27 (C_{quart}, C_{ar}), 156.17 (C_{quart}, C=O), 156.17 (C_{quart}, C_{ar}), 161.53 (C_{quart}, C=O)

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 518.2 (100.0) [M + Na]⁺, 496.3 (20.0) [M + H]⁺

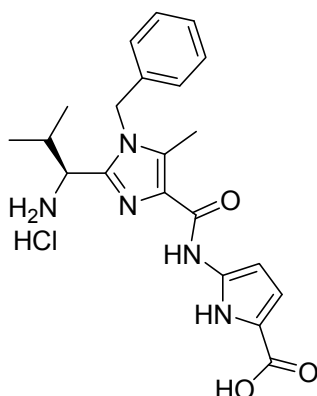
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.9	518.2413	518.2374
[M + H] ⁺	+4.1	496.2595	496.2554

IR:	(ATR)	
	$\tilde{\nu} = 3334 \text{ cm}^{-1}$ (m)	N-H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1670 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1509 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung

UV/VIS:	(6 * 10 ⁻⁵ mmol/ml in DCM)
	$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 269 (4.24), 241 (4.23)$

4.5.8.3 5-(2-((1S)-1-Amino-2-methylpropyl)-1-benzyl-5-methyl-1H-imidazol-4-carboxyamido)-1H-pyrrol-2-carbonsäurehydrochlorid (157)



Summenformel: C₂₁H₂₆ClN₅O₃

Molmasse: 431.92 g/mol

Ansatz:	1.11 mmol	550 mg	156
		50 ml	Essigsäureethylester
		20 ml	HCl in Essigsäureethylester (gesättigt)

Durchführung:

156 wird in Essigsäureethylester gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird mit Chlorwasserstoff gesättigter Essigsäureethylester zugefügt. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wird eine Stunde lang Argon durch die Lösung geleitet. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mehrmals in Essigsäureethylester gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Ammoniumsalz wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 475 mg (99 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 195.2 °C

¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD)

δ = 0.86 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.03 (d, 3J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 2.24 - 2.31 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.53 (s, 3 H, CH₃), 4.38 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H, NH-CH-CH(CH₃)₂), 5.32 (d, 2J = 17.3 Hz, 1 H, CH₂), 5.39 (d, 2J = 17.3 Hz, 1 H, CH₂), 6.89 - 6.90 (m, 1 H, H_{pyr}), 7.08 - 7.11 (m, 2 H, H_{ar}), 7.32 - 7.42 (m, 4 H, H_{ar})

MS: (ESI⁺)

m/z (%) = 419.2 (56.4) [M - HCl + Na]⁺, 397.2 (10.3) [M - Cl]⁺

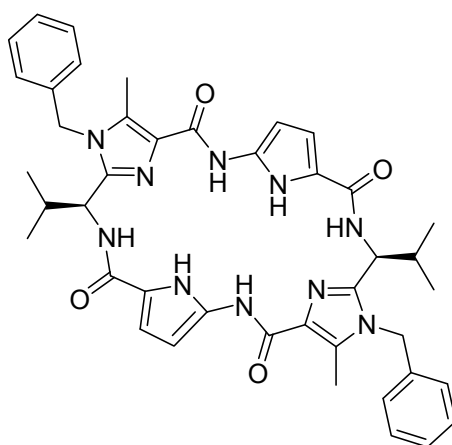
HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M - Cl] ⁺	-1.6	397.2136	397.1909

IR:	(ATR)	
	$\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1669 \text{ cm}^{-1}$ (s)	C=O-Valenzschwingung
	$\tilde{\nu} = 1581 \text{ cm}^{-1}$ (m)	C=N-Valenzschwingung

UV/VIS:	(7 * 10 ⁻⁵ mmol/ml in MeOH)
	$\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 280 (4.35), 237 (4.38)$

4.5.8.4 Klammer 49



Summenformel: C₄₂H₄₆N₁₀O₄

Molmasse: 754.88 g/mol

Ansatz:	1.04 mmol	450 mg	157
	1.56 mmol	1.3 ml	Hünigbase
	3.13 mmol	651 mg	FDPP
		35 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

157 wird unter Argon in absolutem Acetonitril gelöst und innerhalb von zehn Minuten die Hünigbase zugetropft. FDPP wird in 5 ml Acetonitril suspendiert und innerhalb von zehn Minuten zugefügt. Die Lösung wird zehn Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: n. b.

Habitus: weißer Feststoff

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO₂, DCM/EE/MeOH 75:25:5) = 0.08

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI⁺)

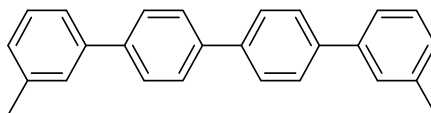
m/z (%) = 777.4 (8.0) [M + Na]⁺, 755.4 (2.0) [M + H]⁺

HR-MS: (ESI⁺)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M + Na] ⁺	+3.3	777.3629	777.3596
[M + H] ⁺	+0.7	755.3783	755.3776

4.6 Synthese des Quartärphenylsystems 57

4.6.1 Quartärphenyl 128



Summenformel: C₂₆H₂₂

Molmasse: 334.37 g/mol

Ansatz:	0.76 mmol	300 mg	127
	2.21 mmol	228 mg	124
		12 ml	Natriumcarbonatlösung (2 M, entgast)
		12 ml	Tetrahydrofuran entgast
		10 mg	Pd(PPh ₃) ₄

Durchführung:

127 und **124** werden unter Argon in entgastem Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend werden die Natriumcarbonatlösung und der Katalysator zugefügt. Die Lösung rührt vier Tage unter Rückfluss. Dann wird die Lösung mit Methylenchlorid versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 185 mg (58 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 205.0 °C

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3)
 δ = 2.45 (s, 3 H, CH_3), 7.20 (d, 3J = 7.5 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.37 (t, 3J = 7.5 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.46 - 7.48 (m, 2 H, H_{ar}), 7.68 - 7.74 (m, 4 H, H_{ar})

$^{13}\text{C-NMR}$: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 21.57 (C_{prim} , CH_3), 124.14 (C_{tert} , C_{ar}), 127.29 (C_{tert} , C_{ar}), 127.54 (C_{tert} , C_{ar}), 127.83 (C_{tert} , C_{ar}), 128.10 (C_{tert} , C_{ar}), 128.72 (C_{tert} , C_{ar}), 138.39 (C_{quart} , C_{ar}), 139.50 (C_{quart} , C_{ar}), 140.28 (C_{quart} , C_{ar}), 140.66 (C_{quart} , C_{ar})

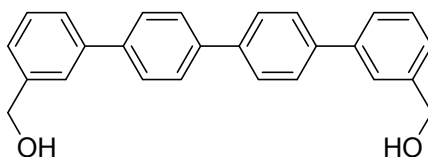
Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , PE/EE 5:1) = 0.82

Detektion: UV-Lampe

IR: (ATR)
 $\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
 $\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H-Valenzschwingung}$

4.6.2 Quartärphenyl 132



Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_2$

Molmasse: 366.45 g/mol

Ansatz:	1.36 mmol	200 mg	131
	0.60 mmol	186 mg	124
		20 ml	Natriumcarbonatlösung (2 M, entgast)
		20 ml	Tetrahydrofuran entgast
		10 mg	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Durchführung:

131 und **124** werden unter Argon in entgastem THF gelöst. Anschließend werden die Natriumcarbonatlösung und der Katalysator zugefügt. Die Lösung rührt zwei Tage unter Rückfluss. Dann wird die Lösung abfiltriert und anschließend angesäuert. Es fällt ein grauer Feststoff aus, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wird

Ausbeute: 183 mg (37 %)

Habitus: grauer Feststoff

Fp: 189.5 °C

¹H-NMR: (500 MHz, DMSO-d₆)

δ = 4.59 (d, 3J = 5.8 Hz, 2 H, CH₂), 5.28 (t, 3J = 5.8 Hz, 1 H, OH), 7.34 (d, 3J = 7.64 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.45 (t, 3J = 7.62 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.60 (d, 3J = 7.7 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.78 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.84 (d, 3J = 8.4 Hz, 2 H, H_{ar})

¹³C-NMR: (125 MHz, DMSO-d₆)

δ = 62.93 (C_{sek}, CH₂), 124.63 (C_{tert}, C_{ar}), 124.93 (C_{tert}, C_{ar}), 125.73 (C_{tert}, C_{ar}), 126.68 (C_{tert}, C_{ar}), 127.08 (C_{tert}, C_{ar}), 127.23 (C_{tert}, C_{ar}), 128.81 (C_{tert}, C_{ar}), 128.95 (C_{tert}, C_{ar}), 131.55 (C_{quart}, C_{ar}), 138.51 (C_{quart}, C_{ar}), 139.38 (C_{quart}, C_{ar}), 142.34 (C_{quart}, C_{ar})

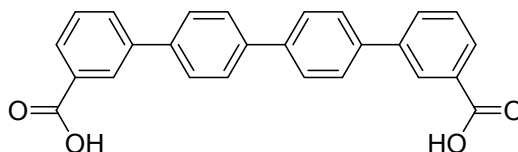
IR: (ATR)

$\tilde{\nu}$ = 3332 cm ⁻¹ (s)	O-H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ > 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{aryl} -H-Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$ < 3000 cm ⁻¹ (w)	C _{alkyl} -H-Valenzschwingung

UV/VIS: (10⁻⁵ mmol/ml in MeOH)

λ_{max} [nm](log ϵ) = 453 (4.79), 323 (5.30)

4.6.3 Quartärphenyl 126



Summenformel: $C_{26}H_{18}O_4$

Molmasse: 394.42 g/mol

Ansatz:	3.02 mmol	500 mg	125
	1.26 mmol	393 mg	124
		50 ml	Natriumcarbonatlösung (2 M, entgast)
		50 ml	Tetrahydrofuran entgast
		20 mg	$Pd(PPh_3)_4$

Durchführung:

125 und **124** werden unter Argon in entgastem Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend werden die Natriumcarbonatlösung und der Katalysator zugefügt. Die Lösung rührt zwei Tage unter Rückfluss. Dann wird die Lösung filtriert und anschließend angesäuert. Es fällt ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: n. b.

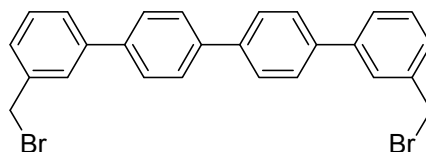
Habitus: weißer Feststoff

MS: (ESI⁻)
m/z (%) = 393.1 (2.7) [M]⁻

HR-MS: (ESI⁻)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
[M] ⁻	-3.0	393.1102	393.1132

4.6.4 Quartärphenyl 52



Summenformel: $C_{26}H_{22}Br_2$

Molmasse: 492.24 g/mol

Ansatz:	55 μ mol	20 mg	132
	60 μ mol	0.06 ml	Thionylbromid
		5 ml	Chloroform

Durchführung:

132 wird in Chloroform gelöst. Anschließend wird Thionylbromid zugegeben. Die Lösung rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 10 mg (38 %)

Habitus: weißer Feststoff

Fp: 156.5 °C

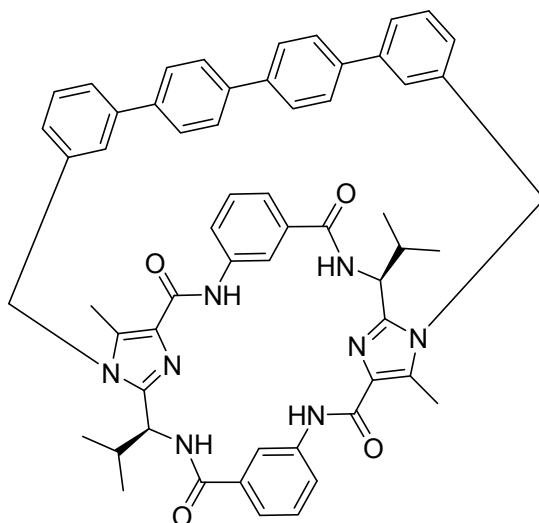
1H -NMR: (500 MHz, $CDCl_3$)
 δ = 4.55 (s, 2 H, CH_2), 7.40 (d, 3J = 7.6 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.45 (t, 3J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.57 - 7.61 (m, 1 H, H_{ar}), 7.67 - 7.68 (m, 1 H, H_{ar}), 7.70 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.74 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, H_{ar})

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 $\delta = 33.48$ ($\text{C}_{\text{sek}}, \text{CH}_2$), 127.12 ($\text{C}_{\text{tert}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 127.40 ($\text{C}_{\text{tert}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 127.44 ($\text{C}_{\text{tert}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 127.58 ($\text{C}_{\text{tert}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 127.74 ($\text{C}_{\text{tert}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 127.98 ($\text{C}_{\text{tert}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 129.32 ($\text{C}_{\text{tert}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 138.36 ($\text{C}_{\text{quart}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 139.57 ($\text{C}_{\text{quart}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 139.77 ($\text{C}_{\text{quart}}, \text{C}_{\text{ar}}$), 141.29 ($\text{C}_{\text{quart}}, \text{C}_{\text{ar}}$)

IR: (ATR)
 $\tilde{\nu} > 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{aryl}}\text{-H-Valenzschwingung}$
 $\tilde{\nu} < 3000 \text{ cm}^{-1}$ (w) $\text{C}_{\text{alkyl}}\text{-H-Valenzschwingung}$

UV/VIS: (10^{-5} mmol/ml in MeOH)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 453 (4.79), 323 (5.30)$

4.6.5 Quartärphenyl 57



Summenformel: $\text{C}_{58}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_4$

Molmasse: 927.10 g/mol

Ansatz:	10 μ mol	6 mg	56
	10 μ mol	5 mg	52
	104 μ mol	34 mg	Cäsiumcarbonat
		15 ml	Acetonitril abs.

Durchführung:

52 und **56** werden in trockenem Acetonitril gelöst, wasserfreies Cäsiumcarbonat wird zugefügt und die Lösung 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Lösung wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 2 mg (21 %)

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$: (500 MHz, CDCl_3)

δ = 0.93 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (d, 3J = 6.9 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.25 - 2.32 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.50 (s, 3 H, CH_3), 5.14 (d, 2J = 17.4 Hz, 1 H, CH_2), 5.28 - 5.30 (m, 1 H, $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.45 (d, 2J = 17.5 Hz, 1 H, CH_2), 5.77 (m, 1 H, NH), 7.20 (d, 3J = 8.2 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.22 - 7.24 (m, 1 H, H_{ar}), 7.28 - 7.29 (m, 1 H, H_{ar}), 7.36 (s, 1 H, H_{ar}), 7.42 (d, 3J = 8.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.46 - 7.47 (m, 2 H, H_{ar}), 7.52 - 7.55 (m, 2 H, H_{ar}), 7.85 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.48 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, H_{ar}), 8.89 (s, 1 H, NH)

^{13}C -NMR: (125 MHz, CDCl_3)
 δ = 10.17 (C_{prim} , CH_3), 18.51 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.66 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$),
 35.23 (C_{tert} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 47.20 (C_{sek} , CH_2), 51.12 (C_{tert} , $\text{NH-CH-CH}(\text{CH}_3)_2$),
 124.67 (C_{ar}), 125.11 (C_{ar}), 125.15 (C_{ar}), 125.18 (C_{ar}), 126.03 (C_{ar}),
 126.88 (C_{ar}), 129.13 (C_{ar}), 129.38 (C_{ar}), 129.90 (C_{ar}), 130.53 (C_{ar}),
 133.95 (C_{ar}), 135.20 (C_{ar}), 135.49 (C_{ar}), 137.72 (C_{ar}), 138.49 (C_{ar}),
 141.07 (C_{ar}), 143.34 (C_{ar}), 146.21 (C_{ar}), 161.99 (C_{quart} , C=O), 165.49
 (C_{quart} , C=O)

Chromatographisches Verhalten:

R_f (SiO_2 , PE/EE 3:1) = 0.35

Detektion: UV-Lampe

MS: (ESI^+)
 m/z (%) = 927.4 (100.0) $[\text{M} + \text{H}]^+$

HR-MS: (ESI^+)

	Δ mmu	beob. Masse	ber. Masse
$[\text{M} + \text{H}]^+$	-0.7	927.4334	927.4341

UV/VIS: ($2 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in CH_3CN)
 $\lambda_{\text{max}}[\text{nm}](\log \epsilon) = 208 (4.73), 271 (4.46)$

CD: ($2 \cdot 10^{-5}$ mmol/ml in CH_3CN)
 $\lambda[\text{nm}](\Delta\epsilon[\text{l}/(\text{mol}\cdot\text{cm})]) = 207 (54.91), 221 (-7.56), 233 (14.02), 271$
 $(-47.89), 305 (15.14)$

Elementaranalyse:

Da Plattformen sehr gute Rezeptoreigenschaften für Lösungsmittel aufweisen,^[10] war es nicht möglich, die Plattform frei von Lösungsmitteln zu erhalten.

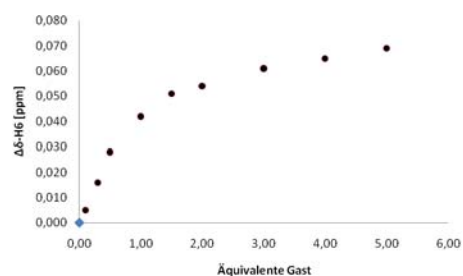
4.7 ^1H -NMR-Titrationen

4.7.1 Plattform 44

Gast: (*R*)-PEA

$c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.675	0.000
0.10	7.670	0.005
0.30	7.659	0.016
0.50	7.647	0.028
0.75	//	//
1.00	7.633	0.042
1.50	7.624	0.051
2.00	7.621	0.054
3.00	7.614	0.061
4.00	7.610	0.065
5.00	7.606	0.069

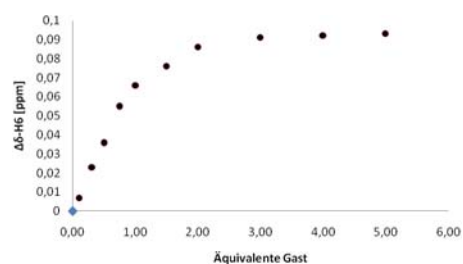


$K_a = 3187 \pm 571$

Gast: (*S*)-PEA

$c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

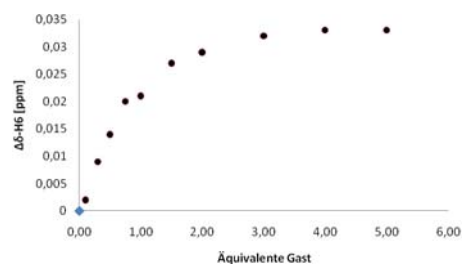
Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.675	0.000
0.10	7.668	0.007
0.30	7.652	0.023
0.50	7.639	0.036
0.75	7.62	0.055
1.00	7.609	0.066
1.50	7.599	0.076
2.00	7.589	0.086
3.00	7.584	0.091
4.00	7.583	0.092
5.00	7.582	0.093



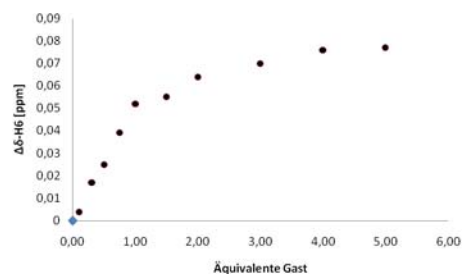
$K_a = 20143 \pm 13612$

Gast: (*R*)-BEA $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.673	0.000
0.10	7.671	0.002
0.30	7.664	0.009
0.50	7.659	0.014
0.75	7.653	0.020
1.00	7.652	0.021
1.50	7.646	0.027
2.00	7.644	0.029
3.00	7.641	0.032
4.00	7.640	0.033
5.00	7.640	0.033

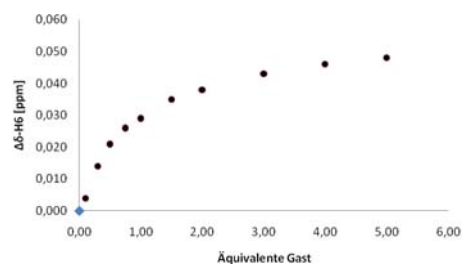
 $K_a = 11182 \pm 4682$ Gast: (*S*)-BEA $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.673	0.000
0.10	7.669	0.004
0.30	7.656	0.017
0.50	7.648	0.025
0.75	7.634	0.039
1.00	7.621	0.052
1.50	7.618	0.055
2.00	7.609	0.064
3.00	7.603	0.070
4.00	7.597	0.076
5.00	7.596	0.077

 $K_a = 2972 \pm 570$

Gast: (*R*)-AH $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

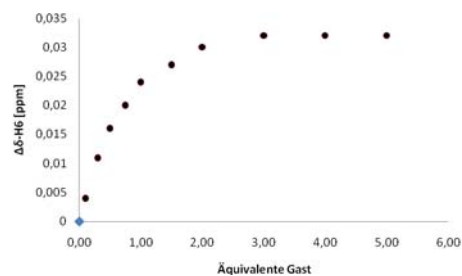
Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.673	0.000
0.10	7.669	0.004
0.30	7.659	0.014
0.50	7.652	0.021
0.75	7.647	0.026
1.00	7.644	0.029
1.50	7.638	0.035
2.00	7.635	0.038
3.00	7.630	0.043
4.00	7.627	0.046
5.00	7.625	0.048



$$K_a = 3797 \pm 1030$$

Gast: (*S*)-AH $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

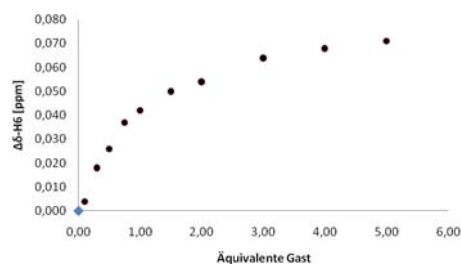
Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.673	0.000
0.10	7.669	0.004
0.30	7.662	0.011
0.50	7.657	0.016
0.75	7.653	0.020
1.00	7.649	0.024
1.50	7.646	0.027
2.00	7.643	0.030
3.00	7.641	0.032
4.00	7.641	0.032
5.00	7.641	0.032



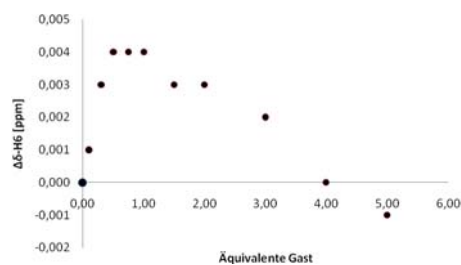
$$K_a = 10438 \pm 3394$$

Gast: (*R*)-PAM $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.672	0.000
0.10	7.668	0.004
0.30	7.654	0.018
0.50	7.646	0.026
0.75	7.635	0.037
1.00	7.630	0.042
1.50	7.622	0.050
2.00	7.618	0.054
3.00	7.608	0.064
4.00	7.604	0.068
5.00	7.601	0.071

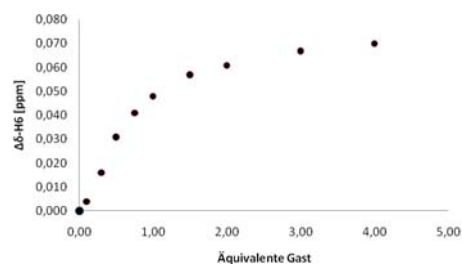
 $K_a = 2669 \pm 498$ Gast: (*S*)-PAM $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.672	0.000
0.10	7.671	0.001
0.30	7.669	0.003
0.50	7.668	0.004
0.75	7.668	0.004
1.00	7.668	0.004
1.50	7.669	0.003
2.00	7.669	0.003
3.00	7.670	0.002
4.00	7.672	0.000
5.00	7.673	-0.001

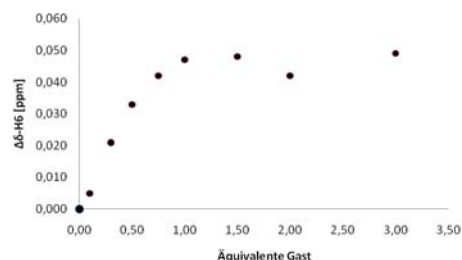
 $K_a = \text{nicht berechenbar}$

Gast: (*R*)-NEA $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.673	0.000
0.10	7.669	-0.004
0.30	7.657	-0.016
0.50	7.642	-0.031
0.75	7.632	-0.041
1.00	7.625	-0.048
1.50	7.616	-0.057
2.00	7.612	-0.061
3.00	7.606	-0.067
4.00	7.603	-0.070
5.00	//	//

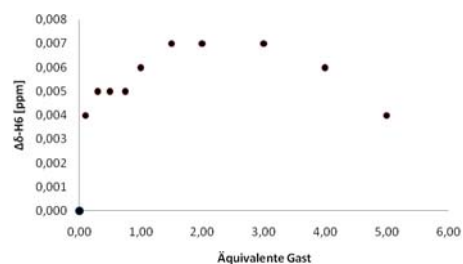
 $K_a = 5757 \pm 1194$ Gast: (*S*)-NEA $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.679	0.000
0.10	7.674	0.005
0.30	7.658	0.021
0.50	7.646	0.033
0.75	7.637	0.042
1.00	7.632	0.047
1.50	7.631	0.048
2.00	7.637	0.042
3.00	7.630	0.049
4.00	//	//
5.00	//	//

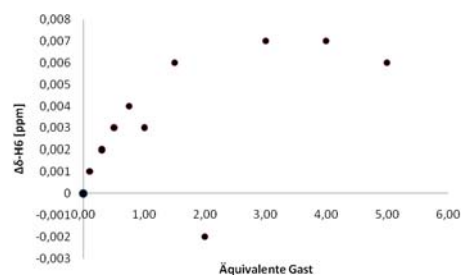
 $K_a = 10438 \pm 3394$

Gast: (*R*)-BA $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.675	0.000
0.10	7.671	0.004
0.30	7.670	0.005
0.50	7.670	0.005
0.75	7.670	0.005
1.00	7.669	0.006
1.50	7.668	0.007
2.00	7.668	0.007
3.00	7.668	0.007
4.00	7.669	0.006
5.00	7.671	0.004

 K_a = nicht berechenbarGast: (*S*)-BA $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

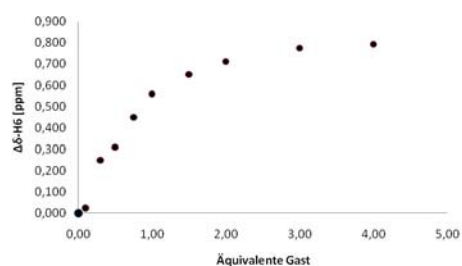
Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.673	0.000
0.10	7.672	0.001
0.30	7.671	0.002
0.50	7.670	0.003
0.75	7.669	0.004
1.00	7.670	0.003
1.50	7.667	0.006
2.00	7.675	-0.002
3.00	7.666	0.007
4.00	7.666	0.007
5.00	7.667	0.006

 K_a = nicht berechenbar

4.7.2 Klammer 46

Gast: H_2PO_4^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

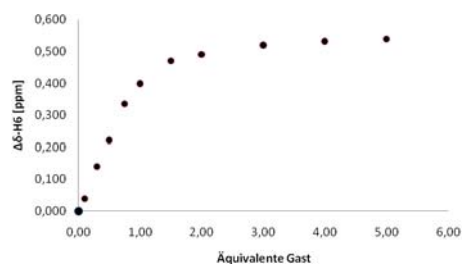
Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	10.092	0.000
0.10	10.117	0.025
0.30	10.343	0.251
0.50	10.402	0.310
0.75	10.542	0.450
1.00	10.652	0.560
1.50	10.744	0.652
2.00	10.805	0.713
3.00	10.869	0.777
4.00	10.886	0.794
5.00	n. gem.	//



$$K_a = 5385 \pm 1367$$

Gast: AcO^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

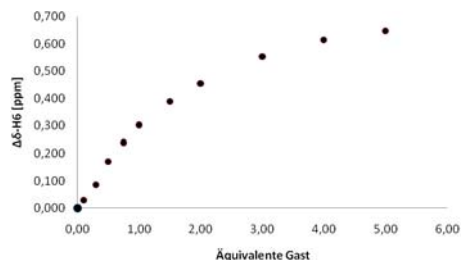
Äquivalente Gast	$\delta\text{-H6}$ [ppm]	$\Delta\delta\text{-H6}$ [ppm]
0.00	10.093	0.000
0.10	10.133	0.040
0.30	10.233	0.140
0.50	10.315	0.222
0.75	10.428	0.335
1.00	10.492	0.399
1.50	10.563	0.470
2.00	10.583	0.490
3.00	10.612	0.519
4.00	10.624	0.531
5.00	10.631	0.538



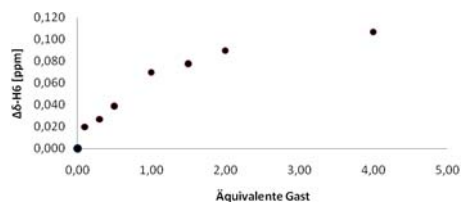
$$K_a = 9478 \pm 989$$

Gast: F^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	10.092	0.000
0.10	10.122	0.030
0.30	10.178	0.086
0.50	10.263	0.171
0.75	10.333	0.241
1.00	10.396	0.304
1.50	10.482	0.390
2.00	10.548	0.456
3.00	10.646	0.554
4.00	10.708	0.616
5.00	10.740	0.648

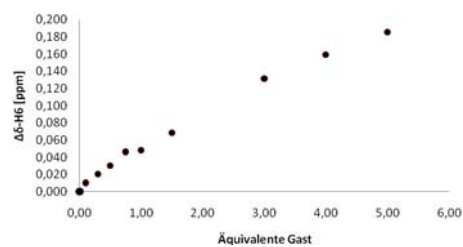
 $K_a = 860 \pm 57$ Gast: HSO_4^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	10.092	0.000
0.10	10.112	0.020
0.30	10.119	0.027
0.50	10.131	0.039
0.75	10.121	0.029
1.00	10.162	0.070
1.50	10.170	0.078
2.00	10.182	0.090
3.00	10.236	0.144
4.00	10.199	0.107
5.00	10.328	0.236

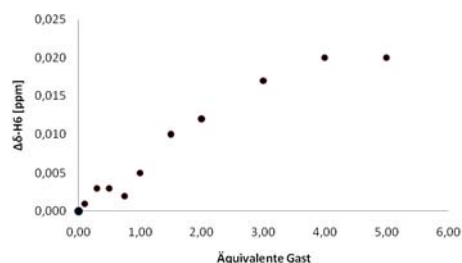
 $K_a = 3073 \pm 1296$

Gast: IolSO_3^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	10.092	0.000
0.10	10.102	0.010
0.30	10.112	0.020
0.50	10.122	0.030
0.75	10.138	0.046
1.00	10.140	0.048
1.50	10.160	0.068
2.00	n. gem.	//
3.00	10.223	0.131
4.00	10.251	0.159
5.00	10.277	0.185

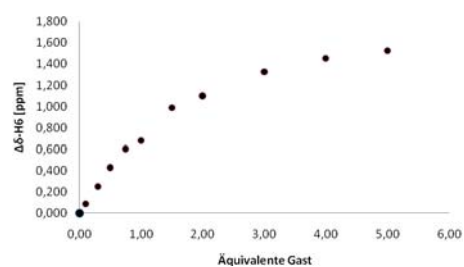
 $K_a = 132 \pm 27$ Gast: NO_3^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	10.092	0.000
0.10	10.093	0.001
0.30	10.095	0.003
0.50	10.095	0.003
0.75	10.094	0.002
1.00	10.097	0.005
1.50	10.102	0.010
2.00	10.104	0.012
3.00	10.109	0.017
4.00	10.112	0.020
5.00	10.112	0.020

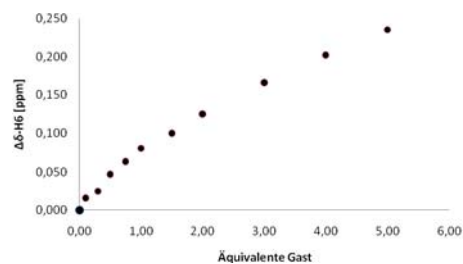
 $K_a = 177 \pm 89$

Gast: Cl^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	7.965	0.000
0.10	8.054	0.089
0.30	8.216	0.251
0.50	8.396	0.431
0.75	8.572	0.607
1.00	8.648	0.683
1.50	8.956	0.991
2.00	9.068	1.103
3.00	9.294	1.329
4.00	9.422	1.457
5.00	9.492	1.527

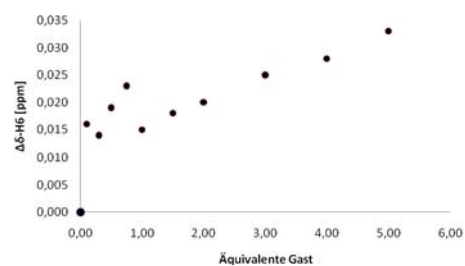
 $K_a = 1025 \pm 80$ Gast: Br^- $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	10.087	0.000
0.10	10.103	0.016
0.30	10.112	0.025
0.50	10.134	0.047
0.75	10.151	0.064
1.00	10.168	0.081
1.50	10.187	0.100
2.00	10.212	0.125
3.00	10.253	0.166
4.00	10.289	0.202
5.00	10.322	0.235

 $K_a = 249 \pm 40$

Gast: I⁻ $c_{\text{Rez}} = 10^{-3} \text{ mol/l}$

Äquivalente Gast	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]
0.00	10.094	0.000
0.10	10.110	0.016
0.30	10.108	0.014
0.50	10.113	0.019
0.75	10.117	0.023
1.00	10.109	0.015
1.50	10.112	0.018
2.00	10.114	0.020
3.00	10.119	0.025
4.00	10.122	0.028
5.00	10.127	0.033

 K_a = nicht berechenbar

5 Literatur

- ¹ (a) P. Wipf, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2115.
(b) B. S. Davidson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1771.
(c) M. J. Garson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1699.
- ² A. K. Todorova, F. Jüttner, A. Linden, T. Plüss, W. von Philipsborn, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7891.
- ³ (a) J. M. Gerald, P. Haden, M. T. Kelly, R. J. Anderson, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 80.
(b) D.-C. Oh, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 515.
- ⁴ (a) A. Randazzo, G. Bifulco, C. Giannini, M. Bucci, C. Debitus, G. Cirino, L. Gomez-Paloma, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10870.
(b) M. K. Renner, Y. S. Shen, X. C. Cheng, P. R. Jensen, W. Frankmoelle, C. A. Kauffman, W. Fenical, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11273.
- ⁵ (a) D. P. Clark, J. Carroll, S. Naylor, P. Crews, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8757.
(b) E. W. Schmidt, D. J. Faulkner, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3043.
- ⁶ (a) M. A. Rashid, K. R. Gustafson, L. K. Cartner, N. Shigematsu, L. K. Pannell, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 117.
(b) M. T. Hamann, C. S. Otto, P. J. Scheuer, D. C. Dunbar, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6594.
- ⁷ J. P. Michael, G. Pattenden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1.
- ⁸ C. J. Hawkins, D. J. Watters, M. F. Lavin, D. L. Parry, E. J. McCaffrey, WO Patent 9005731, 31. Mai 1990; *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 7594.
- ⁹ P. Wipf, C. P. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10975.
- ¹⁰ G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2004**, 2044.
- ¹¹ G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6718.
- ¹² (a) D. Mink, S. Mecozzi, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5709.
(b) G. Haberhauer, L. Somogyi, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5013.
(c) T. Bártfai, X. Lu, H. Badie-Mahdavi, A. M. Barr, A. Mazarati, X. Y. Hua, T. Yaksh, G. Haberhauer, S. Conde Ceide, L. Trembleau, L. Somogyi, L. Kröck, J. Rebek, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 10470.
(d) L. Somogyi, G. Haberhauer, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron* **2001**, 57, 1699.
- ¹³ (a) C. Boss, P. H. Rasmussen, A. R. Wartini, S. R. Waldvogel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6327.
(b) Y. Singh, N. Sokolenko, M. J. Kelso, L. R. Gahan, G. Abbennante, D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 333.
- ¹⁴ A. Bertram, J. S. Hannam, K. A. Jolliffe, F. González-Lopes de Turisó, G. Pattenden, *Synlett* **1999**, 1723.
- ¹⁵ A. Bertram, N. Maulucci, O. M. New, N. S. M. Mohd, G. Pattenden, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 1541.
- ¹⁶ A. J. Blake, J. S. Hannam, K. A. Jolliffe, G. Pattenden, *Synlett* **2000**, 1515.

- 17 H. Suzuki, M. Andoh, Y. Yonezawa, S. Akai, C.-G. Shin, K.-I. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 495.
- 18 (a) R. I. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7930.
(b) E. M. Nolan, C. T. Walsh, *Chem. Bio. Chem.* **2009**, *10*, 34.
- 19 (a) X. Fu, T. Do, F. J. Schmitz, V. Andrusevich, M. H. Engel, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1547.
(b) X. Fu, J. Su, L. Zeng, *Science in China* **2000**, *43*, 663.
- 20 P. García-Reynaga, M. S. VanNieuwenhze, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4621.
- 21 K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, A. A. Estrada, S. H. Lee, M. Nevalainen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11176.
- 22 P. Wipf, S. Venkatraman, C. P. Miller, S. J. Geib, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1516.
- 23 D. J. Freeman, G. Pattenden, A. F. Drake, G. Siligardi, *J. Chem. Soc.* **1998**, *2*, 129.
- 24 P. Wipf, C. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2381.
- 25 P. Comba, L. R. Gahan, G. Haberhauer, G. R. Hanson, C. J. Noble, B. Seibold, A. L. van den Brenk, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4393.
- 26 A. von Zelewsky, U. Knof, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 302.
- 27 (a) J. A. A. Sagües, D. Gillard, D. H. Smalley, P. A. Williams, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *43*, 211.
(b) T. J. Rutherford, P. A. Pellegrini, J. Aldrich-Wright, P. C. Junk, F. R. Keene, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1677.
(c) N. C. Fletcher, M. Nieuwenhuyzen, S. Rainey, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2641.
(d) H. Hesek, Y. Jvonn, S. R. L. Everitt, H. Ishida, M. Kuriada, M. G. B. Drew, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 308.
- 28 C. Foltz, B. Stecker, G. Marconi, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9912.
- 29 P. G. Potvin, P. C. C. Kwong, M. A. Brook, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 773.
- 30 (a) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Or. Chem.* **2009**, 2401.
(b) N. Sanjeevakumar, M. Periasamy, *Tetrahedron* **2009**, *20*, 1842.
(c) M Rachwalski, S. Lesniak, E. Sznajder, P. Kielbasinski, *Tetrahedron* **2009**, *20*, 1547.
- 31 L. H. Gade, *Koordinationschemie* **1998**, Wiley-VCH Weinheim.
- 32 (a) M. Seitz, E. G. Moore, A. J. Ingram, G. Muller, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15468.
(b) T. Okamatsu, R. Irie, T. Katsuki, *J. Org. Met. Chem.* **2007**, 692. 645.
(c) D. Dragonovský, A. von Zelewsky, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 496.
(d) S. G. Lefebvre, D. B. Leznoff, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6168.
(e) N. C. Fletcher, F. R. Keene, H. Viebrock, A. von Zelewsky, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1113.
- 33 (a) K. D. Oyler, F. J. Coughlin, S. Bernhard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 210.
(b) C. Hamann, A. von Zelewsky, A. Neels, H. Stoeckli-Evans, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2004**, 402.
(c) C. Schaffner-Hamann, A. von Zelewsky, A. Barbieri, F. Barigelletti, G. Muller, J. P. Riehl, A. Neels, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9339.
(d) J.-L. Pierre, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *178*, 1183.

- (e) M. Ziegler, A. von Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 177, 257.
- 34 (a) D. van der Helm, J. R. Baker, D. L. Eng-Wilmot, M. B. Hossain, R. A. Loghry, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4224.
- (b) K. Abu-Dari, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 99, 2003.
- 35 K. N. Raymond, E. A. Dertz, S. S. Kim, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2003**, 100, 3584.
- 36 I. G. O'Brien, F. Gibson, *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, 215, 393.
- 37 J. R. Pollack, J. B. Neiland, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1970**, 38, 989.
- 38 (a) E. J. Corey, S. Bhattacharya, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3919.
- (b) A. Shanzer, J. Libman, *J. Chem. Soc.* **1983**, 846.
- 39 (a) S. S. Isied, G. Kuo, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1763.
- (b) D. S. Plaha, H. J. Rogers, *Biochim. Biophys. Acta* **1983**, 760, 246.
- (c) T. B. Karpishin, T. D. P. Stack, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6115.
- (d) D. J. Ecker, L. D. Loomis, M. E. Cass, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2457.
- (e) T. B. Karpishin, T. M. Dewey, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1842.
- (f) T. B. Karpishin, K. N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 466.
- 40 A. Pinter, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2008**, 49, 2421.
- 41 G. Haberhauer, T. Oeser, F. Rominger, *Chem. Commun.* **2005**, 2799.
- 42 (a) A. Pinter, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2375.
- (b) G. Haberhauer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 14, 11061.
- 43 (a) G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4397.
- (b) G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3635.
- 44 I. Dayan, J. Libman, Y. Agi, A. Shanzer, *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 1467.
- 45 A. Shanzer, L. Libman, S. Lifson, C. E. Felder, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7609.
- 46 (a) G. Muller, J.-C. G. Bünzli, J. P. Riehl, D. Suhr, A. von Zelewsky, H. Mürner, *Chem. Commun.* **2002**, 1522.
- (b) L. Ghizdavu, A. von Zelewsky, H. Stoeckli-Evans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 993.
- 47 (a) B. C. Lin, C. P. Cheng, Z. P. You, C.-P. Hsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 66.
- (b) C. E. Tang, S. A. VanSlyke, *Appl. Phys. Lett.* **1987**, 51, 913.
- 48 A. Holmes, *Nature* **2003**, 421, 800.
- 49 C. W. Tang, S. A. VanSlyke, C. H. Chen, *J. Appl. Phys.* **1989**, 85, 3610.
- 50 (a) D. Tahaka, H. Sasabe, Y.-J. Li, S.-J. Su, T. Takeda, J. Kido, *Jpn. J. Appl. Phys.* **2007**, 46, 10.
- (b) K. Okumoto, H. Kanno, Y. Hamada, H. Takahashi, K. Shibata, *Appl. Phys. Lett.* **2006**, 89, 13502.
- (c) G. Gu, V. Khalfin, S. R. Forrest, *Appl. Phys. Lett.* **1998**, 73, 2399.
- (d) C.-C. Chang, M.-T. Hsieh, J.-F. Chen, S.-W. Hwang, C. H. Chen, *Appl. Phys. Lett.* **2006**, 89, 253504.
- (e) F. L. Wang, M. K. Fung, S. L. Tao, S. L. Lai, W. M. Tsang, K. H. Kong, W. M. Choy, C. S. Lee, S. T. Lee, *J. Appl. Phys.* **2008**, 104, 14509.

- (f) S. A. VanSlyke, C. H. Chen, C. W. Tang, *Appl. Phys. Lett.* **1996**, *15*, 2160.
- 51 (a) K. R. Thomas, J. T. Lin, Y.-T. Tao, C.-H. Chuen, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 2796.
- (b) V. A. Montes, R. Pohl, J. Shinar, P. Anzenbacher, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4523.
- (c) Z. Shen, P. E. Burrows, V. Bulovic, S. R. Forrest, M. E. Thompson, *Science* **1997**, *276*, 2009.
- (d) X. Q. Lin, B. J. Chen, X. H. Zhang, C. S. Lee, H. L. Kwing, S. T. Lee, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 456.
- (e) J. Qiao, Y. Qui, L. Wang, L. Duan, Y. Li, D. Zhang, *Appl. Phys. Lett.* **2002**, *81*, 4913.
- (f) S. Kappaun, S. Eder, K. Mereiter, E. J. W. List, C. Slugovc, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4207.
- 52 M. Albrecht, Y. Lui, S. S. Zhu, C. A. Schalley, *Chem. Commun.* **2009**, 1195.
- 53 M. Albrecht, O. Osetska, J.-C. G. Bünzli, F. Gummy, R. Fröhlich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8791.
- 54 J. P. Leonard, P. Jensen, T. McCabe, J. E. O'Brien, R. D. Peacock, P. E. Kruger, T. Gunnlaugsson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10986.
- 55 (a) F. Sörgle, J. Bulitta, C. Landesdorfer, B. Keppler, *Nachrichten aus der Chemie* **2004**, *51*, 777.
- (b) H. W. Doerr, *Chemotherapie Journal* **2005**, *1*, 1.
- 56 S. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 14.
- 57 (a) M. C. Schopohl, C. Siering, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2620.
- (b) M. C. Schopohl, A. Faust, D. Mirk, R. Fröhlich, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2987.
- 59 (a) A. Buranaprapuk, Y. Malaikaew, J. Syasti, C. V. Kumar, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 9258.
- (b) S. Marx-Tibbon, E. Katz, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9925.
- (c) C. V. Kumar, A. Buranaprapuk, H. C. Sze, S. Jockusch, N. J. Turro, *PNAS* **2002**, *99*, 5810.
- (d) S. Monti, F. Manoli, S. Sortino, R. Morrone, G. Nicolosi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 4002.
- 60 T. C. Pinkerton, W. J. Howe, E. L. Ulrich, J. P. Comiskey, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 2354.
- 61 E. B. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2692.
- 62 (a) J. P. Behr, J. M. Lehn, P. Vierling, *Chem. Commun.* **1976**, 621.
- (b) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 8.
- (c) J. F. Stoddart, *Top. Stereochem.* **1987**, *17*, 207.
- (d) G. Li, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6964.
- (e) A. Armstrong, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4580.
- 63 C. J. Pedersen, *J. Inclusion Phenom.* **1988**, *6*, 337.
- 64 J. M. Lehn, *J. Inclusion, Phenom.* **1988**, *6*, 351.
- 65 D. J. Cram, *J. Inclusion Phenom.* **1988**, *6*, 397.

-
- 66 (a) C. Moberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4721.
(b) H. G. Höhr, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 65.
(c) R. J. Pieters, F. Diederich, *Chem. Commun.* **1996**, 2255.
(d) D. de Jong, M. G. Siegel, D. J. Cram, *Chem. Commun.* **1975**, 551.
(e) S.-G. Kim, K.-H. Kim, Y. K. Kim, S. K. Shin, K. H. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13819.
- 67 S.-G. Kim, K.-H. Kim, J. Jung, S. K. Shin, K. H. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 591.
- 68 M. Schnopp, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4458.
- 69 (a) A. Bianchi, K. Bowman-James, E. García-España, *Supramolecular Chemistry of Anions* **1997**, Wiley-VCH Weinheim.
(b) T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7072.
(c) J. L. Sessler, E. Katayev, G. D. Pantos, P. Scherbakov, M. D. Reshetova, V. N. Khrustalev, V. M. Lynch, Y. A. Ustynyuk, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11445.
- 70 (a) A. K. H. Hirsch, F. R. Fischer, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 338.
(b) J. L. Sessler, D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5134.
(c) P. D. Beer, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 486.
- 71 (a) H. Luecke, F. A. Quiocho, *Nature* **1990**, 347, 402.
(b) J. J. He, F. A. Quiocho, *Science* **1991**, 251, 1479.
- 72 (a) P. A. Gale, S. E. Garcia-Garrido, J. Garric, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 151.
(b) M. D. Best, S. L. Tobey, E. V. Anslyn, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 3.
(c) G. W. Bates, M. E. Light, M. Albrecht, P. A. Gale, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8921.
- 73 D. Meshcheryakoc, F. Arneaud-Neu, V. Böhmer, M. Bolte, V. Hubscher-Bruder, E. Jobin, I. Thondorf, S. Werner, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1004.
- 74 H. Amouri, J. Moussa, M. Malacria, V. Gandon, *Cristal & Growth Design* **2009**, 9, 5304.
- 75 (a) S. J. Brooks, S. E. Garcia-Garrido, M. E. Light, P. A. Cole, P. A. Gale, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 3320.
(b) C. Reyheller, B. H. Hay, S. Kubi, *New J. Chem.* **2007**, 31, 2095.
(c) J. L. Sessler, V. M. Lynch, Y. A. Ustynyuk, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5277.
(d) T. Lazarides, T. A. Miller, J. C. Jeffery, T. K. Ronson, H. Adams, M. D. Ward, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2005**, 528.
- 76 J. A. Drewry, S. Fletcher, H. Hassan, P. T. Gunning, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5074.
- 77 M. Schnopp, S. Ernst, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 213.
- 78 J. Singh, T. D. Gordon, W. G. Earley, B. A. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 211.
- 79 T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons.
- 80 G. Haberhauer, A. Pinter, T. Oeser, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1779.
- 81 C. J. Moody, M. C. Bagley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, 1, 601.
- 82 Z. Li, M. Khaliq, Z. Zhou, C. B. Post, R. J. Kuhn, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4660.
- 83 (a) *Organikum* **2000**, 21. Aufl., 205, Wiley-VCH, Weinheim.
(b) L. Horner, E. H. Winckelmann, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 349.

-
- 84 K. Hiratani, M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2413.
- 85 K. Heinze, *Physikalische Methoden in der Anorganischen Chemie* **2002**, Vorlesungsskript, SoS 2002.
- 86 K. A. Connors, *Binding Constants* **1987**, Wiley, New York.
- 87 E. Ziegler, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 90, 76.
- 88 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie* **2002**, 6. Aufl., Thieme.
- 89 G. Haberhauer, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2421.
- 90 M. Albrecht, O. Osetska, T. Abel, G. Haberhauer, E. Ziegler, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5.
- 91 G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4397.
- 92 G. Haberhauer, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3209.
- 93 M. A. Marques, R. M. Doss, A. R. Urbaach, P. B. Dervan, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 4485.
- 94 D. T. Davis, *Aromatische Heterocyclen* **1995**, 15, VCH Weinheim.
- 95 (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
(b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.
- 96 (a) J.-H. Ryu, C.-J. Jang, Y.-S. Yoo, S.-G. Lim, M. Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8956.
(b) S. Wang, J. W. Hong, G. C. Bazan, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1907.
- 97 W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals* **1999**, Elsevier, Oxford.
- 98 H. E. Gottlieb, V. Katlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7612.

Danksagung

Ich möchte mich bei einigen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Prof. Dr. Gebhard Haberhauer möchte ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die interessante und herausfordernde Themenstellung danken. Seine freundliche und gute Betreuung hat mir bei meiner Arbeit sehr geholfen und mich immer wieder motiviert.

Herrn Prof. Dr. Thomas Schrader danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. T Schmidt danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Áron Pinter, Dr. Markus Schnopp, Silvia Ernst, Wulf Engelen, Christina Tepper, Christine Kallweit, Petra Schneider und Helma Kallweit für die gute Zusammenarbeit im Labor und die Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen. Die tolle Atmosphäre im Arbeitskreis - nicht nur bei der Arbeit, sondern auch bei unseren diversen Treffen und Ausflügen - hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei meinen Auszubildenden Daniela Schröder, Martin Floß, Lynn Dreyer, Winni Scherlitzki und Kim Schröder möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung im Labor und bei der Aufnahme der UV- und der IR-Spektren sowie der Schmelzpunkte bedanken. Was hätte ich nur ohne Euch gemacht?! Auch bei meinen Forschungspraktikanten Karsten Sewczyk, Wulf Engelen, Kathrin Schwarzbach und Birte Schwarz möchte ich mich für die erfolgreiche Arbeit im Labor bedanken.

Für die kritische Durchsicht meiner Arbeit darf ich mich bei Markus, Silvia und Stefan Schweizer bedanken. Für die Geduld und Hilfe bei meinen häufigen Computerproblemen möchte ich mich bei Markus, Wulf und Kai Bernitzki bedanken. Ich denke, Ihr hattet sehr viel Spaß mit mir und meinen Computer!

Bei den Mitgliedern des Arbeitskreises Schrader möchte ich mich für die vielen guten Gespräche und die Hilfe vielerlei Art bedanken.

Besonderer Dank gilt:

...Herrn Klaus Kowski für seine vielseitige und kompetente Hilfe bei Problemen jeglicher Art.

...Frau Ingeborg Reiter für die Regelung vieler organisatorischer Probleme.

...Herrn Dipl.-Ing. Heinz Bandmann und Herrn Dr. Torsten Schaller für die Aufnahme der NMR-Spektren und die große Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen.

...Herrn Dipl.-Ing. Werner Karow und Herrn Winfried van Hoof sowie ihrem gesamten Team für die Aufnahme und Bearbeitung zahlreicher Massenspektren.

...den Mitarbeitern des Mikroanalytischen Labors der Universität Duisburg-Essen für die Messung der Elementaranalysen.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für ihre Hilfsbereitschaft und die ständige und bedingungslose Unterstützung bei allen Problemen der letzten Jahre bedanken. Ohne Euch würde es diese Arbeit wohl nicht geben.

Eva Ziegler
Niederfeldstr. 41
45143 Essen
E-Mail: eva.ziegler@uni-due.de

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum	03. September 1979
Geburtsort	Mainz
Familienstand	ledig

Schul Ausbildung

1986 - 1990	Grundschule Bodenheim
1990 - 1999	Rabanus Maurus Gymnasium Mainz Abschluss: Abitur (Note: 2,2)

Studium

10/2000 - 03/2006	Studium der Chemie (Note: 2,0) Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Diplomarbeit zum Thema: "Diastereoselektive Darstellung oktaedrischer Metallkomplexe" bei Prof. Dr. R. Gleiter
seit Juni 2006	Doktorandin Universität Duisburg-Essen bei Prof. Dr. G. Haberhauer

Praktika

09/1999 - 08/2000	Freiwilliges Ökologisches Jahr Umweltzentrum Schortens
09/2000	Praktikum Boehringer Ingelheim Pharma KG

Anstellungen

09/1997 - 08/1999	Aushilfskraft Steuerbüro Ziegler, Bodenheim
-------------------	--

10/2000 - 08/2005	Aushilfskraft Steuerbüro Ziegler, Bodenheim
02/2005 - 03/2005	wissenschaftliche Hilfskraft Organisch-Chemisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinerpraktikum
09/2005 - 03/2006	wissenschaftliche Hilfskraft Organisch-Chemisches Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Organisches Fortgeschrittenpraktikum

Sprachen

Latein (Großes Latinum)
Englisch
Französisch

Weitere Qualifikationen

09/1997	Führerschein Klasse 3
03/2007	Ausbildung in erster Hilfe

Essen, im Januar 2010

